

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

*Atezolizumab (Tecentriq®)*

Roche Pharma AG

### **Modul 3 A**

*Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel zur  
zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-  
platteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine  
EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	126
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	126
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	130
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	141
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	141
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	142
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	143
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	144

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach (44)).....	22
Tabelle 3-2: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status (47) .....	23
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen.....	25
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC .....	27
Tabelle 3-5: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2012–2014 (82).....	37
Tabelle 3-6: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen <sup>a</sup> für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland, 2014.....	37
Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Größe der Zielpopulation von Atezolizumab Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin.....	46
Tabelle 3-8: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Zielpopulation.....	47
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungs- gebiet für die Jahre 2019-2024.....	49
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin infrage kommen, Prognose für 2019.....	51
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	52
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)....	68
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	74
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	82
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	89
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	94
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	95
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT, sonstige GKV- Leistungen .....	97
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt).....	99
Tabelle 3-22: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq® .....	111
Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	130

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 143

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVWG	Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products)
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CTCAE v4	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0
DDD	Defined Daily Dose
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EML4	Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4-Gen
EPAR	European Public Assessment Report
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H2	Histamin H2 Rezeptor
HCP	Angehörige von Gesundheitsberufen (Health Care Provider)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IgG1	Immunglobulin G1
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion Related Reaction)
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma-Gen
LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
nab	nanoparticle albumin bound
NCI	National Cancer Institute
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase
OG	Obergrenze
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post-Authorization Efficacy Studies
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PE	Polyethylen
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIvOTAL:	Global Treatment Patterns, Resource Utilisation and Biomarker Testing of Advanced Non Small Cell Lung Cancer

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PO	Polyolefin
PP	Polypropylen
PVC	Polyvinylchlorid
PW	Plausibelster Wert
RET	Protoonkogen, Rearranged During Transfection
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	TNM-Klassifikation in Abhängigkeit von den Befunden zum Primärtumor (Tumor, T), den regionalen Lymphknoten (Nodes, N) und vom Vorliegen von Fernmetastasen (Metastasis, M)
TRM	Tumorregister München
TPS	Tumor Proportion Score
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UG	Untergrenze
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab für das hier vorliegende Dossier lautet:

Tecentriq<sup>®</sup> wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer) mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Mutationen und kein Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positives NSCLC haben.

Es ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

Für Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von  $\geq 50$  % (Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1]-Expression):

- Pembrolizumab als Monotherapie

Für Patienten mit einem TPS von  $< 50$  % (PD-L1-Expression):

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus. Alternativ zur cisplatinhaltigen Zweifachkombinationstherapie kann für bestimmte Patienten eine additive Gabe von Bevacizumab unter Beachtung des Zulassungsstatus erwogen werden

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum in Frage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren); vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Teil A Ziffer III. Alternativ zur carboplatinhaltigen Zweifachkombinationstherapie kann für bestimmte Patienten eine additive Gabe von Bevacizumab unter Beachtung des Zulassungsstatus erwogen werden

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Alternativ zur Zweifachkombinationstherapie mit nab-Paclitaxel kann für bestimmte Patienten eine additive Gabe von Bevacizumab unter Beachtung des Zulassungsstatus erwogen werden

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit einer der oben genannten Kombinationschemotherapien kann für bestimmte Patienten eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bzw. Pemetrexed oder Wechsel-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed unter Beachtung des Zulassungsstatus in Betracht gezogen werden. Patienten für welche Bevacizumab oder Pemetrexed in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie nicht in Frage kommen, sollten alternativ Best Supportive Care (BSC) im Anschluss an die Induktionstherapie erhalten.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie fand am 14. Februar 2019 statt (Beratungsanforderung 2018-B-260) (1). In diesem Gespräch wurde vom G-BA folgende zVT anhand der formalen Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) (2) festgelegt:

- Für erwachsene Patienten mit einem TPS von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen:

Pembrolizumab als Monotherapie

- Für erwachsene Patienten mit einem TPS von  $< 50$  % (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL)

oder

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Die zVT wurde für das Beratungsgespräch anhand der Kriterien des G-BA für die Bestimmung der zVT hergeleitet: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 Sozialgesetzbuch [SGB] V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen 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 gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
- 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ (5. Kapitel § 6 Abs. 3 Nr. 1 – 4 VerfO).

Zu Kriterium 1)

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie grundsätzlich die Chemotherapie-Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin sowie die zielgerichteten C-Ros Oncogene 1 (ROS1)- und Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase (BRAF)-Inhibitoren Crizotinib, Dabrafenib, Trametinib zur Verfügung. Des Weiteren werden anti-angiogenetische Wirkstoffe wie Bevacizumab und krebsimmuntherapeutische Wirkstoffe wie Pembrolizumab eingesetzt.

Da Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind, wurden entsprechende Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) nicht in die Auswahl der zVT einbezogen.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und findet sich in der Niederschrift der Beratung wieder (1)

Zu Kriterium 2)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

Zu Kriterium 3)

Für das Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizotinib (ROS-1 positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017
- Pembrolizumab (PD-L1-Expression: TPS  $\geq$  50 %): Beschluss vom 3. August 2017
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017

Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (letzte Änderung in Kraft getreten am 18. Juni 2019): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem NSCLC – Kombinationstherapie (3).

Zu Kriterium 4)

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet (1).

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50 % ohne EGFR-Tumormutation oder ALK-Translokation eine Monotherapie mit Pembrolizumab.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf Basis von Daten aus der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017) (4).

Der G-BA differenziert das vorliegende Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen:

- a. Erwachsene Patienten mit einem TPS von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen
- b. Erwachsene Patienten mit einem TPS von  $< 50$  % (PD-L1-Expression), nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Für die Teilpopulation a) legt der G-BA Pembrolizumab entsprechend der Zulassung als alleinige zVT für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem TPS von  $\geq 50$  % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Tumormutation oder ALK-Translokation fest. Für diese Patientenpopulation sieht auch Roche Pembrolizumab als die adäquate zVT.

Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung grundsätzlich von einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten (5).

Für die Teilpopulation b) stehen für die Wahl des geeigneten Kombinationspartners im Rahmen der platinbasierten Therapie prinzipiell Cisplatin oder Carboplatin zur Verfügung. Carboplatin ist in Deutschland nicht für den Einsatz bei fortgeschrittenem Chemotherapie-naivem NSCLC zugelassen. Ein Cochrane-Review von de Castria aus dem Jahre 2013 bestätigt jedoch die vergleichbare Wirksamkeit beider Therapieoptionen im Hinblick auf das Gesamtüberleben, sowie auf die jeweiligen ein-Jahres-Überlebensraten (6). Die Ergebnisse dieser Metaanalyse wurden im Rahmen der Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem NSCLC – Kombinationstherapie, letzte Änderung in Kraft getreten am 18.06.2019, berücksichtigt (3). Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich entsprechend im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Carboplatin wird gemäß den Daten eines Tumorregisters im deutschen Versorgungsalltag bei etwa 44 % der Erstlinienpatienten eingesetzt (7). Eine weitere Untersuchung von Zietemann et al. kam 2010 zu dem Ergebnis, dass 56 % der NSCLC-Erstlinienpatienten in Deutschland eine Carboplatin-basierte Therapie erhielten (8).

Die Kombination aus Carboplatin plus Paclitaxel plus Bevacizumab wird von den Leitlinien als Therapieschema konkret empfohlen (9–15). Hier ist festzuhalten, dass Bevacizumab in aktuellen Leitlinien für die Erstlinientherapie des NSCLC bereits seit vielen Jahren empfohlen wird (10, 16). Auch die aktuelle Leitlinienempfehlung sieht für Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC als Erstlinientherapie die Kombination von Bevacizumab mit einer Platin-Doublette, einschließlich einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bis zum Progress, vor (10).

Die Wirksamkeit von Bevacizumab wurde zudem in zwei großen Metaanalysen untersucht und bestätigt. In der ersten Analyse zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und eine Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten der Kombination mit Bevacizumab. In einer zweiten Metaanalyse wurden diese Effekte bestätigt (17, 18). Bereits im Jahr 2006 zeigte die Sandler-Studie die Wirksamkeit des Therapieregimes Carboplatin plus Paclitaxel plus Bevacizumab inklusive der Erhaltungsoption (19). Auch zeigen Daten von Zhou et al. aus der BEYOND-Studie die überlegene Wirksamkeit der Therapie, wenn Bevacizumab einer Platin-Doublette hinzugefügt wird (20).

Nab-Paclitaxel wurde am 26. Februar 2015 in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. Die positive Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) basiert auf einer Nichtunterlegenheitsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gegenüber der Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin. Nab-Paclitaxel wurde von der EMA nicht als neuer Wirkstoff (New Active Substance) eingestuft, eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde daher nicht durchgeführt. Der G-BA stuft nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im geplanten Anwendungsgebiet ein.

Entsprechend den Empfehlungen nationaler, europäischer und internationaler Therapieleitlinien für NSCLC-Patienten mit einem PD-L1-Expressionsstatus von < 50 % stellt eine platinbasierte Kombinationschemotherapie über 4 bis max. sechs Zyklen eine relevante Therapieoption dar (10–12). Bei Ansprechen auf diese Induktionstherapie wird Patienten mit einem weiterhin guten Performance-Status eine Erhaltungstherapie empfohlen. Ziel dieser Therapiestrategie ist es, eine Chemotherapie-Resistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren, sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität nutzen zu können (10). Als Wechsel-Erhaltungstherapie für NSCLC Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie kommt entsprechend den Leitlinien vor allem eine Therapie mit Pemetrexed in Frage, wenn die vorausgegangene platinhaltige Kombinationschemotherapie kein Pemetrexed enthielt (10, 12). Pemetrexed zeigte in zwei randomisierten Phase III-Studien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in der Erhaltungstherapie (21, 22).

Roche stimmt der Zuteilung der zVT durch den G-BA im Wesentlichen zu. Jedoch muss nach Auffassung von Roche eine mögliche additive Gabe von Bevacizumab zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie Teil der zVT sein.

Des Weiteren sieht Roche die Gabe von Pemetrexed oder Bevacizumab in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie, unter Beachtung des Zulassungsstatus, als Teil der zVT. Diese Entscheidung sollte unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Platin-basierte Kombinationschemotherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten erfolgen. Patienten für welche Bevacizumab oder Pemetrexed in der (Wechsel-) Erhaltungstherapie nicht in Frage kommen, sollten alternativ BSC im Anschluss an die Induktionstherapie erhalten. Die (Wechsel-) Erhaltungstherapie kann aus medizinischer Sicht der Erstlinienbehandlung



zugeordnet werden, da bei der Gabe der (Wechsel-) Erhaltungstherapie noch kein Fortschreiten der Erkrankung (Progress) vorliegt (23).

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

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Verschiedene Informationen wurden der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch des G-BA entnommen (1).

Es wurden aktuelle Fachinformationen zu den einzelnen Wirkstoffen als Quellen genutzt.

Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der als im Anwendungsgebiet relevant erachteten Leitlinien ermittelt. Anhand der Webseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) wurde ermittelt, ob für die infrage kommenden Arzneimittel ein patientenrelevanter Zusatznutzen von der Behörde festgestellt wurde.

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-260: Datum des Gesprächs 14.02.2019; 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in Kraft getreten am 6. März 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2019-03-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf). [aufgerufen 30.04.2019].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 18.06.2019; 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 3. August 2017; 2017.
5. Baxevanos P, Mountzios G. Novel chemotherapy regimens for advanced lung cancer: Have we reached a plateau? *Ann Transl Med* 2018; 6(8):139.
6. Castria TB de, da Silva EMK, Gois AFT, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8):CD009256.
7. iOMEDICO AG. Tumorregister Lungenkarzinom - Abschlussauswertung Mai 2016. Datenstand 31.01.2016: Roche Pharma AG; Kooperationspartner Arbeitskreis Klinische Studien 2016.
8. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2):273–7.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34.- Stand November 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [aufgerufen 15.05.2019].
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.

11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 - June 7, 2019.
12. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement\_4):iv192-iv237.
13. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):e341S-e368S.
14. Marinis F de, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73(1):1–10.
15. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35(30):3484–515.
16. Goeckenjan G et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2):e1-164.
17. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1):20–30.
18. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: A meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS ONE* 2013; 8(4):e62038.
19. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542–50.
20. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(19):2197–204.
21. Paz-Ares LG, Marinis F de, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(23):2895–902.
22. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive

care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet* 2009; 374(9699):1432–40.

23. Novello S, Milella M, Tiseo M, Banna G, Cortinovis D, Di Maio M et al. Maintenance therapy in NSCLC: Why? To whom? Which agent? *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30:50.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs**

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (1). Im Jahr 2014 betrug die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland 53.835 Patienten (2). Bei Männern war das Lungenkarzinom im Jahr 2014 mit einem Anteil von 24,4 % die häufigste krebbedingte Todesursache, bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste mit einem Anteil von 15,3 % (3).

Unbehandelt ist die Prognose des NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten ungünstig (4). Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die gemittelten relativen 5-Jahres-Überlebensraten nur 15 % für betroffene Männer und 20 % für betroffene Frauen (3). Mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich (5, 6).

Seit Langem gilt das Rauchen als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. Laut Einschätzung der International Agency for Research on Cancer steigt das Risiko für die Entstehung von Lungenkarzinomen jedweder histologischer Typisierung bei beiden Geschlechtern proportional zur Exposition – mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie der Dauer des Nikotinkonsums – an (7). So haben beispielsweise aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln, als lebenslange Nichtraucher (8, 9). Unter Passivrauchern ist das Risiko ebenfalls erhöht (10–12). Neben dem Rauchen zählen die Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarz- und Nickelstäuben, Radon oder ionisierender Strahlung sowie Belastungen durch Dieselmotorabgase und vermutlich durch partikuläre Luftverschmutzung (Feinstaub) zu den Risikofaktoren (10, 3, 11). Beruflich exponierte Personen sind stärker gefährdet, da für die genannten Faktoren das Risiko mit Menge und Dauer der Belastung korreliert. Eine berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für etwa 9 – 15 % aller Fälle von Lungenkarzinomen verantwortlich gemacht (10, 3). Bedingt durch den demografischen Wandel in der Bundesrepublik Deutschland kam es in den vergangenen zehn Jahren zu einer stetigen Zunahme der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Ein Anwachsen der

Fallzahlen bis zum Jahr 2040 um fast 25 % wird aufgrund der heute verfügbaren Daten prognostiziert (13).

### ***Histologie und molekularpathologische Charakteristika***

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden traditionell zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das NSCLC ist mit etwa 80 – 85 % am häufigsten vertreten (siehe Abschnitt 3.2.3), mit 10 – 15 % kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC, Small Cell Lung Cancer) seltener vor. Weitere Formen wie Karzinoide nehmen nur einen geringen Anteil unter 5 % ein (14, 15). Die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC ist klinisch besonders wichtig, da zur Behandlung unterschiedliche Strategien erforderlich sind (10). Innerhalb der Gruppe der NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40 % den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25 – 30 %, großzelligen Karzinomen mit 10 – 15 % und anderen Subtypen mit weniger als 15 % Häufigkeit (15).

Da in der Vergangenheit das Behandlungsergebnis mit einer platinhaltigen Chemotherapie nicht von den aufgeführten histologisch-definierten Subtypen abhängig war, wurden alle nicht-kleinzelligen Karzinome unter dem Begriff NSCLC subsummiert.

In den letzten Jahren hat darüber hinaus die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher kanzerogener Veränderungen des Zellgenoms, an Bedeutung gewonnen. Veränderungen, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen können, sind von besonderem Interesse (16–19). Als häufigste molekulare Abweichung finden sich bei etwa 29 % der NSCLC-Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen Mutationen des Kirsten Rat Sarcoma-Gens (KRAS) (20). Für diese Mutation gibt es aktuell noch keine zielgerichtete Therapie. Der KRAS-Nachweis ist jedoch diagnostisch relevant, da diese Mutation das gleichzeitige Vorhandensein von anderen kanzerogenen Veränderungen des Zellgenoms, z. B. eine Mutation der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR und eine Translokation der ALK, nahezu ausschließt (16). Mutationen des EGFR, die eine Zielstruktur für die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren bieten (21–26), kommen bei etwa 11 % der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom vor (20). Durch die gezielte Behandlung mit EGFR-Inhibitoren lässt sich die Prognose von Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC verbessern (27).

Etwa 2 – 7 % aller NSCLC-Patienten weisen ein durch Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf (28, 20, 29). Durch ALK-Translokationen induzierte Fusionen des ALK-Gens mit dem Echinoderm Microtubule associated Protein like 4-Gen (EML4) fördern das Tumorwachstum durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose (30–36). Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden (31, 37).

Als weitere krebsfördernde genetische Veränderungen des NSCLC wurden bei jeweils etwa 1 – 2 % der Patienten folgende Mutationen identifiziert: ROS1-Fusionen, PI3K-Mutationen (Phosphatidylinositol-3-Kinase), BRAF-Mutationen, HER2-Mutationen (humaner

epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, Human Epidermal growth factor Receptor 2), RET-Fusionen (Protoonkogen, rearranged during transfection) und NTRK-Fusionen (Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase) (38–40). Für die genannten molekularen Veränderungen gibt es bereits zielgerichtet wirkende Medikamente bzw. Medikamente, die sich in der klinischen Entwicklung befinden (41).

Neben den Mutationsanalysen der oben beschriebenen Zielstrukturen ist beim NSCLC die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 auf den Tumorzellen relevant, um eine weitere Therapiedifferenzierung vornehmen zu können und ggf. eine Krebsimmuntherapie durchzuführen (13, 10, 28, 42).

### **Symptome**

Bei allen Lungenkarzinomtypen treten Symptome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Zu den häufigen Symptomen zählen Husten, Gewichtsverlust, Atemnot und Brustschmerzen (Tabelle 3-1) (43, 44). Besonders häufig treten bei den Patienten Brustschmerzen auf. Dieses Symptom beeinträchtigt Patienten stark und kann meist erst durch einen multidisziplinären Therapieansatz verbessert werden. So ist neben einer adäquaten medikamentösen schmerztherapeutischen Versorgung, eine anti-proliferative Therapie und ggf. auch eine lokale Radiotherapie zur Schmerzlinderung erforderlich (45).

Tabelle 3-1: Klinische Symptome eines Lungenkarzinoms (modifiziert nach (44))

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

Die Symptome können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt (46). Ein wesentliches Ziel der Therapie des NSCLC besteht daher in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern (46). Ein Therapieansprechen ist Voraussetzung, um Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen zu können. Die deutsche S3 Leitlinie weist mehrfach darauf hin, dass gerade beim fortgeschrittenen NSCLC Störungen vitaler Funktionen auftreten können, die eine akute Behandlung notwendig machen (10). Solche Situationen sollten für betroffene

Patienten durch eine adäquate, möglichst lang wirksame Therapie bestenfalls vermieden, mindestens aber verringert oder zeitlich verzögert werden.

### **Diagnose**

Ergibt sich aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden (10):

- Anamnese (Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Schadstoffexposition) und Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde)
- Klinische Untersuchung mit Berücksichtigung möglicher Tumorinfiltrationen wie beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)/Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization)-Performance Status (47) (Tabelle 3-2);
- Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte

Tabelle 3-2: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status (47)

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

Eine routinemäßige Analyse bestimmter Proteine oder Peptide aus dem Blut (klassische Protein-/Peptid-Tumormarker) wird aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität beim NSCLC nicht empfohlen (48). Dagegen sind heute individuelle molekulargenetische Besonderheiten der Tumore bekannt, die sowohl zu deren Charakterisierung als auch zur Therapie genutzt werden können. Die Testung auf diese Biomarker, wie beispielsweise



EGFR, ALK und ROS1 (17–19, 40), gehört heute zur Routinediagnostik (28). Die Bestimmung molekularpathologischer Veränderungen sollte möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern (< 10 Packungsjahren und > 15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen (13). Soweit möglich wird eine zusätzliche immunhistologische Analyse von PD-L1 für alle Patienten vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen.

Als weitere diagnostische Maßnahmen folgen gegebenenfalls eine Spiral-Computer Tomographie des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie eine Bronchoskopie oder eine Lungenbiopsie mit Entnahme von Gewebeprobe. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsate ist für die Diagnosesicherung (49) und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da abhängig vom Ergebnis unterschiedliche Therapiestrategien resultieren (13). Eine molekularbiologische Untersuchung ist ebenfalls bedeutsam, um die obengenannten Mutationen zu identifizieren.

Weil sich Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms auch nach Stadium unterscheiden, erfolgen im Anschluss an die Basisdiagnostik die Stadieneinteilung mit Erhebung des Lymphknotenstatus und die Untersuchung auf Fernmetastasen. In weitergehenden Untersuchungen wird gegebenenfalls die Tumorausbreitung im Körper bestimmt. Wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC hat außerdem die Magnetresonanztomographie des Schädels eine große Bedeutung (50).

Über die lokale Ausbreitung und den Befall von Lymphknoten können sich Lungenkarzinome prinzipiell in alle Organe absiedeln. Bevorzugt treten Metastasen außer in Lymphknoten in Knochen, Leber, Nebennieren und im Gehirn auf (51, 10).

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-3). Diese berücksichtigt die Tumorgöße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-)Metastasen (M). Die bis dato gültige Version der TNM-Klassifikation gemäß den Kriterien des Lung Cancer Staging Projects der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (52) wurde am 1. Januar 2017 durch eine überarbeitete und ergänzte Version ersetzt (13, 53–55).

Die TNM-Kategorie stellt die Grundlage für die Stadieneinteilung der Union for International Cancer Control (UICC) dar (Tabelle 3-4). Auch hier wurde die bis dato gültige Fassung (UICC7) (10, 55, 56) am 1. Januar 2017 durch eine aktualisierte Fassung (UICC8) abgelöst (13, 57).

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (52)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (58)		
<b>T</b>	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar		
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
	Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	T1	Größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
			T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	Größter Durchmesser <2 cm	T1a	Größter Durchmesser ≤1 cm
	T1b	Größter Durchmesser >2 <3 cm	T1b	Größter Durchmesser >1 oder ≤2 cm
			T1c	Größter Durchmesser >2 oder ≤3 cm
	T2	Größter Durchmesser >3 <7 cm oder Infiltration des Hauptbronchus oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase	T2	Größter Durchmesser >3 aber ≤5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser >3 <5 cm	T2a	Größter Durchmesser >3 aber ≤4 cm
	T2b	Größter Durchmesser >5 <7 cm	T2b	Größter Durchmesser >4 aber ≤5 cm
	T3	Größter Durchmesser >7 cm oder Infiltration von Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen	T3	Größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	T4	Größter Durchmesser >7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

		<b>TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (52)</b>	<b>TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (58)</b>	
<b>N</b>	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
	N0	Keine Lymphknotenmetastasen	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclavikulären Lymphknoten	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclavikulären Lymphknoten
<b>M</b>	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
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer, M: (Fern-)Metastase, N: Lymphknotenmetastase, T: Tumorgröße				

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7 (10, 56)				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 (13, 57)			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b T2a T2b	N1	M0	IIA	T2b	N0	M0
		N1	M0				
		N0	M0				
IIB	T2b T3	N1	M0	IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1	M0
		N0	M0			N1	M0
		N0	M0			N0	M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T4	N2	M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2	M0
		N2	M0			N2	M0
		N1/2	M0			N1	M0
		N0/1	M0			N0	M0
		N0/1	M0			N1	M0
IIIB	T4 jedes T	N2	M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3	M0
		N3	M0			N3	M0
		N3	M0			N2	M0
		N3	M0			N2	M0
				IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N	M1a	IVA	jedes T jedes T	jedes N	M1a
		jedes N	M1b			jedes N	M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

M: Metastase, N: Lymphknotenmetastase, T: Tumorgröße, UICC: Union for International Cancer Control

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie umfasst erwachsene Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier auf NSCLC-Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und noch nicht systemisch mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Patienten im Stadium IV (siehe Tabelle 3-4) befinden und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie erhalten haben (59).

Fast 85 % der NSCLC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (60). Die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom ist oft schlechter als die gesunder Personen oder von Krebspatienten mit anderen bösartigen Erkrankungen (61). Die Lebensqualität der Patienten wird beeinflusst durch Erkrankungssymptome, therapiebedingte Symptome, ihre physische und psychische Verfassung sowie den Ernährungszustand (61, 62).

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

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

### ***Prognose des NSCLC***

Die Datenerhebungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI zeigen, dass das Lungenkarzinom zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose gehört (3). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Deutschland für Frauen nur bei 20 % und für Männer bei 15 %, wobei das relative Überleben von Patienten im Stadium III oder IV erheblich schlechter ist als von Patienten in weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (3, 5). Derzeit haben Patienten im Erkrankungsstadium IV bei unselektionierter Behandlung eine mediane Überlebenszeit zwischen 8 und 18 Monaten (10). Damit ist der für eine Behandlung zur Verfügung stehende Zeitraum im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen kurz: die Tumorerkrankung schreitet in der Regel schnell voran und ist in der Prognose infaust. Zu Beginn einer Erstlinientherapie beim NSCLC im Stadium IV zeigen viele betroffene Patienten eher weniger beeinträchtigende Symptome. Treten Symptome auf, sind diese entweder durch den Primärtumor oder extrathorakale Metastasierungen bedingt. Fernmetastasen können dabei prinzipiell alle Organsysteme betreffen (15, 63). Hauptsächlich treten Metastasen beim NSCLC in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn auf (64).

Während des gesamten Behandlungsverlaufes können NSCLC-Patienten von schweren Komplikationen beeinträchtigt werden, die sich zudem rasch entwickeln können. Hierzu zählen Gefäßobstruktion (u. U. mit oberer Einflusstauung), Bronchialobstruktionen, Pleuraergüsse mit Atembeeinträchtigungen, lokale Einschmelzungen mit konsekutiven schweren Blutungen oder Infektionen, schmerzhafte oder frakturgefährdete Skelettmetastasen, drohende Querschnittssymptomatik durch spinale Metastasierungen oder Symptome durch zerebrale Metastasen (10). Diese Komplikationen entstehen aufgrund eines schnellen Wachstums des Primärtumors oder durch rapide Ausbreitung von Metastasen. Daher sollten therapeutische Maßnahmen für einen raschen und effektiven Wirkungseintritt mit möglichst langanhaltender Wirksamkeit sorgen. Die S3-Leitlinie fordert eine Betreuung der NSCLC-Patienten mit schnellem und kompetentem Vorgehen bei Diagnose und Therapie. Eine rasche

Therapieinitiierung und ein mit der eingeleiteten Therapie verbundener schneller Wirkeintritt sind für die Verhinderung von Symptomverschlechterungen und zum Erhalt der Lebensqualität ausschlaggebend (10).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Therapeutische Ziele

Die Zielpopulation von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie umfasst erwachsene Patienten im Stadium IV, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Für dieses Patientenkollektiv ist eine palliative Therapie angezeigt. NSCLC-Patienten in diesem Erkrankungsstadium sollten nach möglichst zeitnaher diagnostischer Entscheidungsfindung eine ebenso zügige und konsequente Umsetzung der geplanten Therapie erhalten.

Als prinzipielle Behandlungsziele für Patienten im Stadium IV stehen gemäß S3-Leitlinie die Reduktion tumorbedingter Symptome, der Erhalt der Lebensqualität, die Verlängerung des Ansprechens und die daraus resultierende Verlängerung der Zeit bis zum Progress sowie die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund (10). Bei der Therapieentscheidung spielt für Arzt und Patient neben der Wirksamkeit auch die Verträglichkeit der Therapie eine entscheidende Rolle.

Grundsätzlich richtet sich die Therapie nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlung(en), der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, bereits gemachten Therapie-Erfahrungen und dem patientenindividuellen Alltag abhängen (10). Darüber hinaus haben moderne molekulare und immunhistochemische Testverfahren zur Charakterisierung des Tumorgewebes eine hohe Bedeutung. Die deutsche S3-Leitlinie sieht die Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 18 – 21, ALK- und ROS1-Fusionen, BRAF-V600-Mutationen, sowie eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression vor (10).

Im Folgenden werden die derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen zusammengefasst. Der therapeutische Bedarf wird anhand der Therapiealternativen für die Patienten mit metastasiertem NSCLC in der palliativen Erstlinientherapie veranschaulicht.

## **Derzeitige Behandlungsoptionen für Chemotherapie-naive Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR-Tumormutationen oder ALK-Translokationen**

### ***Behandlungsoptionen***

Seit wenigen Jahren steht für das fortgeschrittene NSCLC die Krebsimmuntherapie als neue, wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Erstmals konnte für Patienten, deren Lungenkarzinome keine aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen, bei denen jedoch auf über 50 % aller Tumorzellen ein positiver PD-L1-Expressionsstatus nachgewiesen werden konnte, mit dem gegen Programmed Death-1 (PD-1) gerichteten Antikörper Pembrolizumab eine Verbesserung des bisherigen Therapiestandards erzielt werden (13). Patienten im genannten Anwendungsgebiet, deren Tumorgewebe eine hohe PD-L1-Expression aufweist, sollen dementsprechend gemäß aktueller deutscher, europäischer und internationaler Leitlinien eine Monotherapie mit dem gegen PD-1 gerichteten Antikörper Pembrolizumab erhalten (10, 28, 42). Für die Patienten, deren Testung keine hohe PD-L1-Expression zeigt, verbleiben als Therapieoptionen platinbasierte Chemotherapie-Kombinationen ggf. in Kombination mit Immuntherapien (10, 28, 42)

Gemäß deutscher, europäischer und internationaler Leitlinien kommen für die platinbasierte Chemotherapie sowohl Cisplatin als auch Carboplatin – in der Regel in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – über vier bis sechs Zyklen in Frage. Bei der Auswahl der Kombinationspartner (der Platinkomponente und des Drittgenerationszytostatikum) für die zytostatische Therapie sind Begleiterkrankungen, Organfunktionen, allgemeiner Gesundheitszustand – aber auch mögliche Interaktionen der Kombinationspartner untereinander – zu berücksichtigen (10).

Patienten in gutem Allgemeinzustand, deren Erkrankung nach Beendigung der Chemo-Kombinationstherapie nicht progredient ist, wird eine Erhaltungstherapie empfohlen. Ziel dieser Erhaltungstherapie ist es, einen Progress weiter zu verzögern und somit das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben zu verlängern. Hierbei können Pemetrexed oder Bevacizumab zur Anwendung kommen. Die Erhaltungstherapie soll bis zum Auftreten eines Progresses oder nicht-tolerabler Begleitwirkungen fortgeführt werden (10, 28, 42).

Auch für NSCLC-Patienten mit onkogenen Treibermutationen (etwa 20 % der NSCLC Patienten) stellen Chemotherapeutika, wie sie bei Wildtyp-Patienten zum Einsatz kommen, eine weitere Therapieoption dar, sofern ihre Erkrankung nicht mehr auf die zielgerichtete(n) Vortherapie(n) anspricht (13). Neue zugelassene Behandlungskonzepte sind die Kombination von Krebsimmuntherapien wie z. B. Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (NSCLC ohne EGFR-Tumormutationen oder ALK-Translokationen) oder auch die Vierfachkombination aus der Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab, dem gegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gerichteten Antikörper Bevacizumab, und der zytostatischen Platin-Doublette aus Carboplatin und Paclitaxel. Die Vierfachkombination zeigte auch bei Patienten mit Lebermetastasen eine gegenüber anderen Optionen überlegene Wirksamkeit (65). Auch Patienten mit aktivierenden

EGFR-Mutationen, deren Therapieoptionen mit molekular stratifizierten Ansätzen ausgeschöpft waren, konnten mit der Vierfachkombination wirksam behandelt werden (65).

***Die Mortalitätsraten für das NSCLC bleiben trotz bestehender Behandlungsoptionen hoch***

*Platinbasierte Kombinationschemotherapien:*

Trotz Einführung moderner Therapien bleiben die Sterberaten von Lungenkrebspatienten sehr hoch und übersteigen die anderer maligner Erkrankungen (66). Das NSCLC ist dabei einer der prognostisch sehr ungünstigen Tumore. Dies belegt die kurze mediane Überlebenszeit von 8 bis maximal 18 Monaten von Patienten mit molekular unselektioniertem NSCLC. Die Therapieoption einer platinbasierten Chemotherapie-Kombination für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0–1) erreichte in verschiedenen Studien – unabhängig von der gewählten Platin-Substanz sowie des Chemo-Kombinationspartners – ein medianes Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von etwa einem Jahr (67–70), die Ein-Jahresüberlebensraten liegen bei 31–36 % (71). Durch Ergänzung der Platin-Doublette mit dem gegen VEGF gerichteten Antikörper Bevacizumab konnte eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden (13, 10). Die überlegene Wirksamkeit der Kombination der Platin-Doublette mit dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab – einschließlich der Erhaltungstherapie – wurde in mehreren Studien und Meta-Analysen belegt (72, 73).

*Krebsimmuntherapie:*

Vor kurzem wurde die Option der Krebsimmuntherapie in der Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC durch Kombinationsregime mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus erweitert (65, 74). Die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie-Regime auf Tumorzellen bewirkt, dass das Immunsystem hohen Spiegeln von Tumorantigenen ausgesetzt ist. Durch die Inhibition des PD-L1/PD-1-Signalweges und die Verstärkung der T-Zell Immunität durch die Hinzugabe von Krebsimmuntherapien wird ein tiefergreifendes und länger anhaltendes Ansprechen erzielt als durch eine alleinige chemotherapeutische Behandlung (75, 76). Je nach Wahl der Krebsimmuntherapie sowie des Chemotherapie-Kombinationspartners können Ausmaß und Dauer des Ansprechens variieren.

***Dauer und Ausmaß des Ansprechens und progressionsfreies Überleben sind unter aktuellen Therapieoptionen begrenzt***

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie Onkologie beschreibt die Dringlichkeit eines raschen Handelns bei Diagnose und Therapieeinleitung für NSCLC-Patienten im Stadium IV (10). Die Zeit für eine Intervention ist bei diesen Patienten im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen kurz, zusätzlich können auch lokoregionäre Progresse bei dieser bösartigen Erkrankung akute Behandlungen erforderlich machen. Gleichzeitig ist es relevant, die Lebensqualität der NSCLC-Patienten möglichst lange zu erhalten. In diesem Kontext werden eine zügige Diagnostik und eine umgehende Einleitung von Therapiemaßnahmen empfohlen, verbunden mit dem Ziel, ein rasches und möglichst langanhaltendes Therapieansprechen zu erzielen.



Bei NSCLC-Patienten ohne molekular stratifizierte Therapieoptionen zeigen sich unter der platinbasierten Kombinationschemotherapie Ansprechraten von etwa 24–40 % (67, 68, 70). Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) liegt für die nicht molekular stratifizierten Therapieregime bei nur etwas mehr als einem halben Jahr (70). Neben dem Ansprechen auf eine Therapie gibt auch das progressionsfreie Überleben einen Hinweis darauf, in welchem Maße die Therapie das Tumorwachstum kontrollieren kann, welches wiederum einen Einfluss auf die Symptomlast hat. Die Kontrolle des Tumorwachstums kann über einen gewissen Zeitraum eine Symptomverschlechterung verzögern oder eine Verbesserung herbeiführen. Für Patienten mit NSCLC sind gerade die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorbedingten Symptomen sehr wichtige Aspekte bei der Wahl ihrer Therapie (77, 78). Ein Progress der Grunderkrankung geht für die betroffenen Patienten in der Regel mit einer Zunahme der Symptomatik, einer Verschlechterung der Lebensqualität und patientenindividuell mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung einher.

Ob für den Patienten progressionsfreies Überleben oder Symptomreduktion im Vordergrund stehen, ist individuell abhängig vom klinischen Zustand und der Beeinträchtigung des Patienten in seiner aktuellen Lebenssituation. Vor allem für Patienten, die nur gering durch ihre Symptome belastet sind, steht eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Mittelpunkt ihrer Entscheidung (78). Patienten mit stärker ausgeprägter Symptomatik leiden häufig unter Lungenkrebs-spezifischen Symptomen wie Fatigue, Appetitverlust, Atemeinschränkungen (Dyspnoe), Husten, Schmerzen und Bluthusten. Diese Symptome treten oft gemeinsam auf und beeinflussen die Lebensqualität der Patienten enorm. So nehmen zum Beispiel Fatigue und Dyspnoe Einfluss auf die psychologische Dimension der Lebensqualität, während Schlafstörungen die kognitive Funktion beeinträchtigen können. Letztendlich zeigen sich bei Patienten mit starker Symptombelastung schlechtere Therapieergebnisse, die sich in einer Verringerung des Gesamtüberlebens sowie einer reduzierten Lebensqualität äußern (60).

Mit Fortschreiten der Erkrankung sind viele Patienten zunehmend körperlich eingeschränkt bzw. behindert. Eine Lungenkrebserkrankung verursacht Irritationen, Stress und Depressionen (61). Der Bedarf an Therapien, die durch eine möglichst anhaltende Kontrolle des Tumorwachstums auch die Symptomlast und die Lebensqualität der Patienten langfristig besser kontrollieren können ist daher hoch.

### ***Therapeutischer Bedarf an optimierten Toxizitätsprofilen bei Kombinationstherapien***

Für Patienten ist neben der Wirksamkeit insbesondere die Verträglichkeit der Therapie von großer Bedeutung. Neben den tumorbedingten Symptomen können auch durch therapiebedingte Nebenwirkungen zusätzlich Symptome auftreten, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen und Therapieunterbrechungen bis hin zum Therapieabbruch auslösen können. In einer Patientenbefragung wurden dementsprechend neben progressionsfreiem Überleben und tumorassozierten Symptomen die therapiebedingten Nebenwirkungen als wichtigstes Kriterium für die Therapiewahl genannt (78).

Viele NSCLC-Patienten zeigen aufgrund des vergleichsweise fortgeschrittenen Alters zum Teil mehrfache Begleiterkrankungen bzw. multiple klinische Besonderheiten, die bei der individuellen Therapieauswahl von Relevanz sind. Mögliche Vorteile einer verbesserten Wirksamkeit einer Behandlungsoption sollte gegen die erwarteten oder möglichen Toxizitäten abgewogen werden. Der bisherige Therapiestandard für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit platinbasierte Chemotherapie-Doubletten weist neben der etablierten Wirksamkeit auch bekannte Toxizitätsprofile auf. Neue Therapieoptionen aus Krebsimmuntherapien in Kombination mit dem bisherigen Therapiestandard aus Platin-Doubletten haben neben der Verstärkung des Wirksamkeitseffektes gezeigt, dass die Hinzunahme der für sich betrachteten gut verträglichen Krebsimmuntherapien zum bisherigen Chemotherapie-Therapiestandard keine neuen Sicherheitssignale generierte und auch keine additiven sicherheitsrelevanten Effekte beobachtet wurden (65, 74). Unter den neuen Therapieschemata kommt es nicht zu einer Inzidenzerhöhung von Chemotherapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen (65, 74). Auch kommt es im Vergleich zu Krebsimmunmonotherapie-Studiendaten zu keiner Zunahme von immunvermittelten Effekten durch die zur Chemotherapie hinzugefügte Krebsimmuntherapie (74).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin**

Die Prognose für NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist trotz kontinuierlicher Verbesserung des Therapiestandards weiterhin ungünstig. Das Erkrankungsstadium, die Ausbreitung und Lokalisation der Erkrankung, der Allgemeinzustand des Patienten sowie Vortherapien oder Begleiterkrankungen beeinflussen die Prognose zusätzlich. Bei der Entscheidung für eine Therapie verfolgen die Patienten mehrere Ziele: Sie wollen ihr Leben verlängern bzw. eine möglichst große Zeitspanne ohne Progress erleben. Außerdem sollte ihr Leben symptomfrei sowie möglichst frei von unerwünschten Ereignissen sein (77, 78). Bisher erreichten die ausschließlich auf Chemotherapie basierenden Therapieoptionen häufig nur ein relativ kurzes progressionsfreies Intervall. Viele Patienten sprachen nicht ausreichend auf diese Therapieoptionen an (67, 68, 70).

Dementsprechend besteht für NSCLC-Patienten in der palliativen Erstlinientherapie weiterhin ein hoher Bedarf an lebensverlängernden sowie das progressionsfreie Intervall verlängernden therapeutischen Optionen. Mit Zulassung neuer Kombinationsregime aus Krebsimmuntherapien und platinbasierten Chemotherapie-Doubletten besteht nun erstmals die Möglichkeit, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus bei einem Großteil der NSCLC-Patienten eine Krebsimmuntherapie in der Erstlinie einzusetzen.

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Therapieregime ist unter anderem von patientenindividuellen Faktoren (wie z. B. Tumorlast, Alter, Begleiterkrankungen, Stadium der Erkrankung) abhängig. Um dieser individuellen Situation unterschiedlicher NSCLC-Patienten gerecht zu werden, besteht ein Bedarf an unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten von Krebsimmuntherapien mit alternativen

Chemotherapiepartnern. Dabei sollten Krankheitsempfinden und Symptomatik immer stabil bleiben – wenn nicht verbessert werden.

Mit der Kombination aus Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin steht nun erstmals eine Krebsimmuntherapie mit einem gegen PD-L1 gerichteten Antikörper in ausschließlicher Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

Bisher war Atezolizumab bereits in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin in der Erstlinientherapie und als Monotherapie in späteren Therapielinien des NSCLC zugelassen und stellt in der Therapie des NSCLCs ein gut erprobtes, wirksames und verträgliches Krebsimmuntherapeutikum dar.

Patienten mit hoher Tumorlast und insbesondere Patienten mit Tumor- oder Metastasen-Lokalisationen, bei denen schwere Komplikationen drohen, bedürfen einer Therapie mit hoher Ansprechrate und raschem Einsetzen des Therapieerfolges. Durch die Freisetzung von Tumorzellantigenen mittels zytotoxischer Chemotherapien wird das Immunsystem diesen Antigenen ausgesetzt. Die Verstärkung der tumorspezifischen T-Zellimmunität durch die Inhibition des PD-L1-Signalweges verbessert, verglichen mit der ausschließlichen Anwendung eines platinbasierten Chemotherapieregimes, die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und insbesondere das Gesamtüberleben (65, 74).

Als Besonderheit ist die erstmalige Hinzunahme des Chemotherapie-Kombinationspartners nab-Paclitaxel in der Krebsimmuntherapie des NSCLC zu sehen. Nab-Paclitaxel zeichnet sich durch eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel aus. Insbesondere Neuropathien, eine für Patienten besonders belastende und häufig sehr lang anhaltende Nebenwirkung, treten bei nab-Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel seltener auf. Ebenso wurden Myalgien und Arthralgien in einer Studie von Socinski et al. im Vergleich zu nicht an Albumin gebundenem Paclitaxel seltener beobachtet (70). In diesem Kontext ist bei der Anwendung von nab-Paclitaxel auch die fehlende Notwendigkeit hochdosierter systemischer Steroide als Prä- oder Begleitmedikation von Bedeutung – insbesondere im Hinblick auf mögliche Interaktionen der systemischen Kortikosteroidgabe mit dem Krebsimmuntherapeutikum, da eine Wirkbeeinträchtigung der Krebsimmuntherapie durch hochdosierte systemische Steroide nicht ausgeschlossen werden kann. So zeigte eine aktuelle Analyse an NSCLC Patienten, dass die gleichzeitige kontinuierliche Gabe von Glukokortikoiden in einem verringerten Ansprechen, progressionsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben resultierte (79). Patienten mit Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie (Bluthochdruck), Ödemen (Flüssigkeitsretention), oder erhöhter Infektionsgefahr – häufig ältere Patienten – profitieren ebenfalls von einer Einsparung steroidhaltiger Medikationen (80).

Neben den hier aufgezeigten Vorteilen der neuen Therapiekombination aus Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin besteht für ältere Patienten ein Bedarf an Therapieoptionen, die bei diesem Patientenkollektiv angewendet werden können und ebenso effektiv sind, wie bei Patienten jüngeren Erkrankungsalters. Für eine solche Betrachtung spielen die einzelnen

Therapiekomponenten eine Rolle, ebenso wie auch das Gesamtregime, welches in der Kombination im optimalen Fall nicht zu sich potenzierenden Toxizitäten führen sollte. Ältere Patienten zeigen naturgemäß häufiger eingeschränkte Organfunktionen, sowie gegebenenfalls mehr oder schwerere Begleiterkrankungen. Eine geeignete antitumorale Therapie berücksichtigt Beeinträchtigungen von Organfunktionen und Komorbiditäten. Die aktuellen europäischen Leitlinien formulieren, dass die Kombination aus Immun-Checkpoint-Inhibitoren und platinhaltigen Kombinationschemotherapien auch eine Therapieoption für ältere Patienten darstellen kann (42).

Das Nebenwirkungsspektrum der Dreifachkombination aus Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin entspricht gemäß vorliegender Studienergebnisse dem erwarteten Verträglichkeitsprofil. Das Auftreten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse durch die Kombinationstherapie ist mit einer Atezolizumab-Monotherapie vergleichbar.

Somit stellt diese Dreifachkombination für alle Patienten, unabhängig vom PD-L1-Expressionstatus, mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie, aber auch für Patienten mit (zum Teil altersbedingten) Komorbiditäten, eine wirksame und verträgliche neue Therapieoption dar, die das Tumorwachstum verzögert und eine gute Symptomkontrolle bei erhaltener Lebensqualität ermöglicht.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert: Tecentriq® wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.

Da für Deutschland keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zum metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt, unabhängig von den histologischen Subtypen.

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle aufgerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (81). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC, 8. Auflage (13, 57).

#### **Prävalenz des Lungenkarzinoms**

In Deutschland lag im Jahr 2014 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33.0–C34.0) bei 32.085 erkrankten Frauen und 49.435 erkrankten Männern (siehe Tabelle 3-5; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (82).

Tabelle 3-5: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz bei ICD-10 C33–34 für die Jahre 2012–2014 (82)

Altersgruppen	2012		2013		2014	
	weiblich	männlich	weiblich	Männlich	Weiblich	männlich
0–44	853	704	797	666	763	605
45–54	4.087	4.545	4.102	4.433	4.059	4.304
55–64	8.162	12.051	8.634	12.385	8.896	12.418
65–74	9.704	18.658	9.972	18.157	10.238	17.588
75+	7.606	14.230	7.913	14.421	8.129	14.520
5-Jahres-Prävalenz	30.412	50.188	31.418	50.062	32.085	49.435

Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist von 2012 bis 2014 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme.

### Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2014 wurden vom RKI 19.276 neuerkrankte Frauen und 34.559 neuerkrankte Männer erfasst (2). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI 23.700 Neuerkrankungen bei Frauen und 36.200 Neuerkrankungen bei Männern (siehe Tabelle 3-6) (83).

Tabelle 3-6: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen<sup>a</sup> für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2014

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl, RKI	19.276	34.559
Mittleres Erkrankungsalter	69	70
Aktueller Trend <sup>b</sup>	+ 3,1 %	- 1,2 %
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	23.700	36.200

<sup>a</sup> Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (3, 2, 83).

<sup>b</sup> Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013.

RKI: Robert Koch-Institut

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Die gegenläufige Entwicklung der Erkrankungsrate bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft (zunächst) noch fortsetzen (3, 83). 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 (83).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2014 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (3). Die Anzahl der an einem Lungenkarzinom neu erkrankten Personen steigt mit zunehmendem Alter an. Dies lässt sich an den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten ablesen: In den Jahren 2013 und 2014 sind es bei Frauen die Altersgruppen 65 bis 69 Jahre und 70 bis 74 Jahre, die am stärksten von Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen waren. Bei Männern war es die Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen (84).

### **Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet**

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Wie bereits eingangs erwähnt, gibt es derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen, Inzidenzen sowie zur Mortalität für das metastasierte NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Da es sich bei der vorliegenden Zielpopulation um eine in Erstlinientherapie befindliche Patientengruppe handelt und neu diagnostizierte Patienten der Vorjahre in einem metastasierten Stadium bereits eine Therapie erhalten haben, werden für die Berechnung der Zielpopulation alle Angaben basierend auf der Inzidenz des Lungenkarzinoms abgeleitet. Die Wahl eines inzidenzbasierten Modells wurde bereits in vorangegangenen Dossiers als Modell in der Erstlinientherapie verwendet und seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannt (85–87).

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

Die aktuellen Inzidenzangaben des ZfKD im RKI für das Lungenkarzinom reichen bis zum Jahr 2014 (88). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit bis zum Jahr 2020 erstellt (83). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der bis zum Jahr 2024 in die Zukunft prognostiziert.

### **Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen**

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche aber nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist (81). Es wird außerdem angenommen, dass die Rate, mit der Patienten auf EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen getestet werden, 100 % beträgt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die Patienten entweder eine EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation haben. Um die finale Zielpopulation zu ermitteln, werden diese im letzten Berechnungsschritt abgezogen. Der Anteil an Patienten mit beiden Mutationen ist sehr gering

(unter 3 %, abhängig von der betrachteten Population, der Ethnizität und dem histologischen Subtyp) und wird daher in der Modellierung nicht berücksichtigt (89, 90).

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe auch Abbildung 1):

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils (bezogen auf (1)) der NSCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils (bezogen auf (2)) der NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium
  - a) Neu diagnostizierte NSCLC-Patienten im Stadium IV
  - b) NSCLC-Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis III) im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln
- (4) Berechnung des Anteils (bezogen auf (3a) + (3b)) der metastasierten NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie
- (5) Berechnung des Anteils (bezogen auf (4)) der Patienten, bei dem nach Testung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt und der eine nicht zielgerichtete Therapie erhält



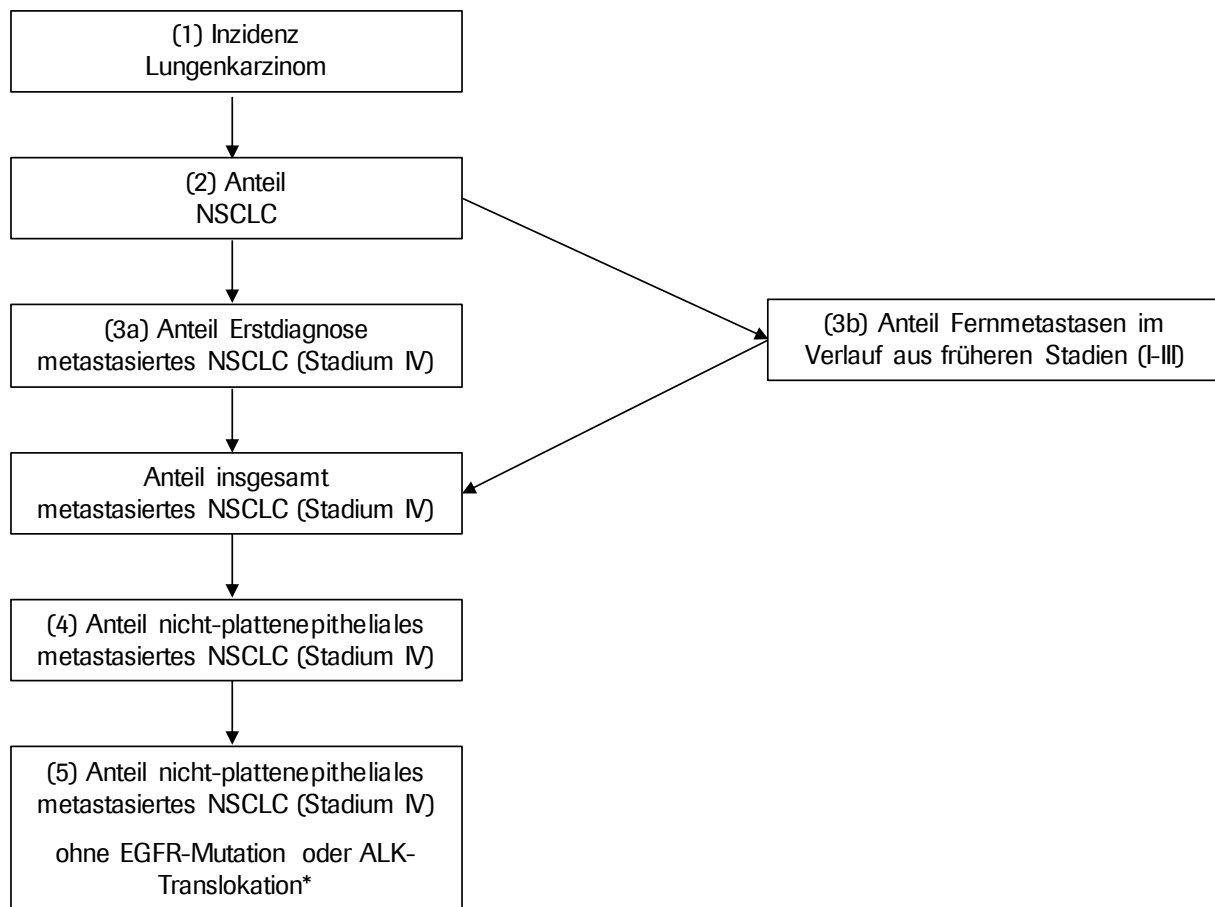


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

\* Annahme: 100 % Testrate

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im Technischen Dokument enthalten (81).

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

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011 (91, 92). Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (93).

Zunächst wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppen-spezifischen Inzidenzraten des Lungenkarzinoms basierend auf den Jahren 2004–2014 bis zum Jahr 2024 durch Extrapolation mittels linearer Regression prognostiziert (94). Dies

wurde für Frauen und Männer separat durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten und deren Auswirkungen auf die Inzidenzraten in der Prognose adäquat abzubilden (81).

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

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

#### ***Ad (2) Anteil der NSCLC-Patienten***

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC wurden Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) herangezogen. Datengrundlage der ADT bilden 31 klinische Register aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt. Hiervon hatten 78,2 % der Frauen und 82,5 % der Männer mit Lungenkarzinom ein NSCLC (95). Für die Prognose wurden die Anteilswerte als konstant über die nächsten Jahre angenommen.

Basierend auf 59.800 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom für das Jahr 2019 und der Informationen der ADT ergeben sich 48.326 NSCLC-Patienten.

#### ***Ad (3a) Neu diagnostizierte Patienten im metastasierten Stadium (Stadium IV)***

Gemäß der o. g. Auswertung der ADT befinden sich 53,3 % der Frauen und 47,9 % der Männer mit NSCLC im metastasierten Stadium bzw. Stadium IV (95). Somit befinden sich insgesamt 24.149 Patienten bei Erstdiagnose im metastasierten Stadium. Für die Prognose wurden die Anteilswerte als konstant über die nächsten Jahre angenommen.

#### ***Ad (3b) Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis III) im Verlauf ihrer Erkrankungen Fernmetastasen entwickeln***

Obiger Auswertung der ADT zur Stadienverteilung beim NSCLC folgend, befinden sich bei Erstdiagnose 46,7 % der weiblichen Patienten in den Stadien I bis III (Stadium I: 18,1 %; Stadium II: 6,6 %; Stadium III: 22,0 %) und 52,1 % der männlichen Patienten (Stadium I: 17,3 %; Stadium II: 8,4 %; Stadium III: 26,4 %) (95).

Die Datenlage für Deutschland bezüglich der Entwicklung von Fernmetastasen nach Lungenkrebsdiagnose in den frühen Stadien I-III ist spärlich. Einzig das Tumorregister München (TRM) liefert für Deutschland Daten zur Progression aus frühen Stadien, weshalb diese Quelle herangezogen wird. Circa ein Fünftel (21,3 %) der NSCLC-Patienten, die in frühen Stadien mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickelt bereits nach einem Jahr ein Rezidiv, nach fünf Jahren sind es schon mehr als ein Drittel (36,5 %) der Patienten. Dabei sind Fernmetastasen häufiger als rein lokoregionäre Rezidive (6).

Zur Berechnung des Anteils der Patienten mit NSCLC, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln, wurde die 5-Jahres-Progressionsrate (36,5 %) aus den Daten des TRM entnommen und mit den 5-Jahres Mittelwerten der alters- und geschlechtsspezifischen inzidenten NSCLC-Fälle, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, multipliziert (6, 81). Für die Prognose wurden die Anteilswerte und die Progressionsrate als konstant über die nächsten Jahre angenommen.

Dies entspricht 8.439 Patienten mit NSCLC, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Dieser Anteil wird zu den Patienten, welche ihre Erstdiagnose im metastasierten Stadium erhalten haben, addiert. Somit werden für das Jahr 2019 insgesamt 32.588 (24.149 + 8.439) Patienten mit einem metastasierten NSCLC ermittelt.

***Ad (4) Anteil der Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine nicht-plattenepitheliale Histologie vorweisen***

Die Zulassung von Atezolizumab im vorliegenden Dossier setzt ein nicht-plattenepitheliales NSCLC voraus. Eine Registeranalyse der ADT aus den Jahren 2000–2011 weist den Anteil an Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC in Höhe von 65 % aus (96, 97). Für die Prognose wurde der Anteilswert als konstant über die nächsten Jahre angenommen.

Basierend auf den für das Jahr 2019 errechneten 32.588 Patienten mit einem metastasierten NSCLC wird geschätzt, dass hiervon 21.182 Patienten eine nicht-plattenepitheliale Histologie vorweisen.

***Ad (5) Anteil der Patienten, bei denen nach Testung keine positive EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt und die eine nicht-zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten***

Als plausibelster Wert für den Anteil an Patienten mit ALK-transloziertem NSCLC wird der in den Leitlinien am häufigsten genannte Wert von 5,0 % verwendet (28, 42, 98, 99). Für das EGFR-mutierte NSCLC wird ebenfalls auf einen in Leitlinien häufig genannten Wert von 10,0 % zurückgegriffen (10, 28, 42, 98). Diese Werte werden auch durch eine landesweite Beobachtungsstudie aus Frankreich mit 17.664 fortgeschrittenen NSCLC Patienten gestützt (20). Für die Prognose wurden die Anteilswerte als konstant über die nächsten Jahre angenommen.

Dementsprechend haben 85,0 % aller NSCLC-Patienten einen negativen EGFR-Mutationsstatus oder ALK-Translokationsstatus. Dies entspricht, bezogen auf die unter (4) berechneten nicht-plattenepithelialen NSCLC-Patienten, einer Anzahl von 18.005 nicht-plattenepithelialen NSCLC-Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Eine deutsche Registeranalyse mit 1.858 Patienten aus den Jahren 2009–2014 zeigt, dass 78,5 % aller NSCLC-Patienten eine nicht-zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten (100). Diese Analyse wurde bereits in vorherigen Nutzendossiers thematisiert und vom G-BA anerkannt (101–105).

Daraus ergibt sich, dass 14.134 ( $18.005 * 0,785$ ) Patienten mit einem negativen Mutationsstatus/Translokationsstatus eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten.

### **Zusammenfassung:**

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2019 (59.800 Patienten)
- (2) Anteil Patienten mit NSCLC (48.326 Patienten)
- (3) Anteil metastasiertes NSCLC
  - a) 53,3 % der Frauen und 47,9 % der Männer befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium IV (24.149 Patienten)
  - b) Patienten (aus Stadien I - III), die im Verlauf ihrer Erkrankung progredient werden und in Stadium IV übergehen (8.439 Patienten)

Aus 3a) und 3b) ergeben sich 32.588 ( $24.149 + 8.439$ ) Patienten mit einem neu diagnostizierten metastasierten NSCLC im Jahr 2019.

- (4) Anteil nicht-plattenepitheliales NSCLC (21.182 Patienten)
- (5) Anteil Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten (14.134 Patienten)

Die Zielpopulation für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin umfasst für das Jahr 2019 somit 14.134 Patienten.

### **Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheiten**

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

Für die Szenarien wurden folgende Parameter variiert (siehe Tabelle 3-7):

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

Wie oben beschrieben, beruht die Auswertung der ADT auf den Informationen aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 – 2014 wurden 207.862 Datensätze gesammelt (95). Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität für ganz Deutschland und wurde zur Ermittlung des plausibelsten Wertes verwendet. Alternativ zu den ADT-Daten werden Daten aus einer ebenfalls groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) genutzt. Diese Analyse beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. GEKID berichtet NSCLC-Anteilswerte

von 75,2 % bei Frauen und 79,8 % bei Männern (106). Weitere hoch qualitative Datenquellen wurden nicht identifiziert.

- **Variation zu (3a):** Anteil der NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium (Stadium IV)

Zur Variation können auch hier Anteilswerte der o. g. GEKID-Auswertung genutzt werden. Die Werte betragen für Frauen 56,5 % und für Männer 50,9 % (106). Weitere hoch qualitative Datenquellen die für Deutschland geeignet sind, wurden nicht identifiziert und daher keine weitere Variation vorgenommen.

- **Variation zu (3b):** Anteil der Patienten, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (Stadium I bis III) im Verlauf ihrer Erkrankungen Fernmetastasen entwickeln

Als Variation zur Progressionsrate nach 5 Jahren wird ergänzend, ebenfalls aus dem TRM, der maximal verfügbare Zeitraum von 15 Jahren verwendet. Diese Progressionsrate beträgt 40,4 % und führt zu einem Anteil von 18,8 % an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln (6). Eine weitere identifizierte Studie (EAGLE-Studie), welche bereits in einem vorangegangenen Dossier selbiger Indikation für diesen Berechnungsschritt herangezogen wurde, berichtet ebenfalls entsprechende Progressionsraten (107, 108). Werden diese für die Berechnung herangezogen, ergibt sich ein Anteil von 18,5 % an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Zur Variation wird diese Quelle nicht herangezogen, bestätigt aber den anhand der TRM-Daten errechneten Anteilswert von 18,8 %.

- **Variation zu (4):** Anteil der metastasierten NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Es wurden zwei Datenquellen ausgewählt, welche Angaben zu nicht-plattenepithelialer Histologie berichten und auch Patienten aus Deutschland einschließen. Hierbei handelt es sich um das Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)-Register und die Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC (LENS)-Studie. Das CRISP-Register ist ein Register zur Beschreibung der Behandlungsrealität von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in Deutschland u. a. mit Fokus auf Biomarkertestung. Seit Rekrutierungsbeginn im Jahr 2015 wurden aktuell (Stand: 02.07.2018) 2.204 Patienten eingeschlossen, der Anteil an metastasierten NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie beträgt 78,6 % (109, 110). Bei der LENS-Studie handelt es sich um eine zwischen 2009 und 2014 durchgeführte repräsentative, retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Patientendaten aus vier europäischen Ländern. Von den 206 Patienten aus Deutschland hatten 63,1 % ein NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie (97).

Die CRISP Analyse ist aufgrund der geographischen Einschränkung auf Deutschland und der größeren Patientenzahl belastbarer als die LENS-Studie (63,1 %), beide werden aber zur Bildung einer Unsicherheitsspanne verwendet (97, 110). Eine weitere identifizierte Studie (Global treatment Patterns, resource utilisation and bIOMarker Testing of Advanced non-small cell Lung cancer – PivOTAL) mit einer Teilkohorte aus Deutschland (n = 139) und einem Anteil nicht-plattenepithelialer Histologie von 78 % hat eine noch geringere Patientenzahl und wird daher nicht verwendet. Der Wert ist jedoch sehr ähnlich zu dem aus der CRISP-Analyse (111). Im Vergleich zur ADT-Auswertung, welche den plausibelsten Wert liefert, waren die o. g. Quellen von geringerem Umfang und weniger repräsentativ, da lediglich ein Ausschnitt im Vergleich zur Krebsregisterauswertung der ADT betrachtet wurde. Daher werden diese Quellen nur zur Variation herangezogen.

- **Variation zu (5):** Anteil der Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation

Für den Anteil der Patienten mit ALK-Translokationen wird auf Werte aus (internationalen) Leitlinien und zwei Registeranalysen zurückgegriffen: Aus den Leitlinien entstammen zusätzlich Werte von 2,0 % bis 7,0 % (10, 28, 42, 99, 112). Dieser Wertebereich wurde bereits in vorhergehenden Dossiers verwendet und seitens des IQWiG und G-BA akzeptiert (113, 114).

Für den Anteil der Patienten mit EGFR-Mutationen wird zusätzlich ein Wert von 4,9 % aus einer Veröffentlichung von Boch et al. verwendet. Die deutsche Kohortenstudie beinhaltete 552 neudiagnostizierte Patienten mit NSCLC und untersuchte prospektiv im Zeitraum von Oktober 2009 bis Dezember 2010 die Häufigkeit von Mutationen (115). Der berichtete Anteilswert wurde seitens des G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungen akzeptiert (Atezolizumab, 16. März 2018; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Osimertinib, 15. September 2016; Osimertinib, 17. Januar 2019) (105). Des Weiteren wird der im CRISP-Register berichtete EGFR+-Wert von 15,1 % herangezogen (110).

Hieraus ergeben sich für die Variation der Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation Anteilswerte von 78,4 % und 93,1 %. Die verwendeten Anteilswerte beziehen sich fast ausschließlich auf NSCLC-Populationen, wodurch die Anwendung dieser Anteilswerte in histologischen Subpopulationen (z. B. nicht-plattenepitheliales NSCLC) mit Unsicherheit behaftet ist – aufgrund der vorherrschenden Datenlage sind genauere Angaben jedoch kaum vorhanden oder aber mit noch größerer Unsicherheit behaftet (z. B. durch kurze Erhebungszeit, kleine Patientenzahl, selektierte Zentren).

Für den Anteil der Erstlinienbehandlung wird zusätzlich die EPICLIN-Lung Studie herangezogen (116). EPICLIN ist eine nicht-interventionelle Studie (NIS), welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern betrachtet. Es befanden sich darunter 513 Patienten aus zehn Zentren in Deutschland. Von den 211 deutschen Patienten im Stadium IV erhielten in der EPICLIN-LUNG Studie 76,9 % eine Erstlinientherapie, dieser Wert wird als Untergrenze verwendet. Die Obergrenze wird mangels belastbarer Daten nicht vom oben beschriebenen plausibelsten Wert variiert. Zur Berechnung der geschätzten Unter-

und Obergrenze der Atezolizumab-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-7 sind die Werte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Größe der Zielpopulation von Atezolizumab Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin

Parameter	Punktschätzer (plausibelster)	Variation der Modellparameter	Kommentierung
<b>Ad (1)</b> Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms			
Inzidenz	59.800 im Jahr 2019 (88, 91, 92)	Keine	Aktuelle Daten des RKI bis 2014. Eigene Prognose führt zu geringfügig höher berechneten Werten als die im Krebsgeschehen in Deutschland 2013/2014 berichtete Prognose.
<b>Ad (2)</b> Berechnung des Anteils der NSCLC-Patienten			
Männer	82,5 %	79,8 %	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen in beiden Quellen (ADT, GEKID) wird auf weitere Variation (z.B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
Frauen	78,2 % (95)	75,2 % (106)	
<b>Ad (3a)</b> Berechnung des Anteils der Patienten im Stadium IV			
Männer	47,9 %	50,9 %	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen in beiden Quellen (ADT, GEKID) wird auf weitere Variation (z.B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
Frauen	53,3 % (95)	56,5 % (106)	
<b>Ad (3b)</b> Berechnung des Anteils der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen			
Progressionsrate: Entwicklung von Fernmetastasen	36,5 % (nach 5 Jahren) (6)	40,4 % (nach 15 Jahren) (6)	Progressionsraten entstammen dem aktuellen Bericht des TRM.
Patienten mit Fernmetastasen im zeitlichen Verlauf	18,0 % (6, 95)	18,8 % (6, 106)	Die Variation der Patientenanteile mit Entwicklung von Fernmetastasen im zeitlichen Verlauf beruht auf 5-Jahres Progressionsraten (als UG/PW) und 15-Jahres Progressionsraten (als OG). Desweiteren wird die Obergrenze variiert durch Verwendung der GEKID Daten, anstelle der ADT Daten.
<b>Ad (4)</b> Berechnung des Anteils der Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC			
Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC (gesamt)	65,0 % (96)	UG: 63,1 % OG: 78,6 % (97, 110)	Das CRISP-Register wird zur Bestimmung der Obergrenze, die LENS-Studie für die Berechnung der Untergrenze herangezogen; eine weitere Studie (PIVOTAL) mit einer Teilpopulation aus Deutschland hat eine geringe Patientenzahl i.V. zu den anderen Quellen und wird daher bei der Variation nicht berücksichtigt.

Parameter	Punktschätzer (plausibelster)	Variation der Modellparameter	Kommentierung
<b>Ad (5)</b> Berechnung des Anteils der Patienten, die (nach Testung) keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen und direkt eine nicht zielgerichtete Erstlinienbehandlung erhalten			
Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	85,0 % (basiert auf 10,0 % EGFR+ und 5,0 % ALK+ Anteilen) (10, 28, 42, 98, 99)	UG: 77,9 % (basiert auf 15,1 % EGFR+ und 7,0 % ALK+ Anteilen)  OG: 93,1 % (basiert auf 4,9 % EGFR+ und 2,0 % ALK+ Anteilen) (10, 28, 42, 99, 110, 112, 115)	Als Variation wird für die Obergrenzen jeweils auf die Angaben des CRISP Registers zurückgegriffen. Die Untergrenzen werden basierend auf Leitlinieninformationen bzw. einer Veröffentlichung von Boch et al. ermittelt.
Patienten, die direkt eine nicht zielgerichtete Erstlinienbehandlung erhalten	78,5 % (100–105)	76,9 % (116)	Die Registeranalyse wird im Vergleich zur EPICLIN-Lung Studie als belastbarer eingestuft aufgrund der höheren Anzahl der Patienten und des längeren Erhebungszeitraums. Die Obergrenze wird nicht variiert.
ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; ALK: Anaplastische Lymphokinase; CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V.; LENS: Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OG: Obergrenze; PivOTAL: Global treatment Patterns, resource utilisation and bIOMarker Testing of Advanced non-small cell Lung cancer; RKI: Robert-Koch Institut; TRM: Tumorregister München; UG: Untergrenze.			

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin für das Jahr 2019 eine Unter- und Obergrenze von 11.886 bzw. 19.508 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 14.134 Patienten (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2019
Untergrenze (UG)	11.886
Punktschätzer (Plausibelster Wert, PW)	14.134
Obergrenze (OG)	19.508

## Fazit

Die Zielpopulation für die Kombinationstherapie aus Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin umfasst für das Jahr 2019 14.134 Patienten (siehe Tabelle 3-8). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch in der Tendenz eher eine Überschätzung dar, da (i) zur Prognose der Inzidenzzahlen



als Bevölkerungsbasis die Bevölkerungsvorausberechnung mit verstärkter Zuwanderung gewählt wurde, (ii) Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden und (iii) die EGFR- und ALK-Testraten als vereinfachte Grundannahme auf 100 % gesetzt wurden. Während die ersten zwei Annahmen eher zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen, bedingt die letzte Annahme (EGFR- und ALK-Testrate von 100 %) eher eine Unterschätzung der Zielpopulation. In Summe führen die drei Annahmen eher zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Technischen Dokument enthalten (81).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Wie bereits in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er 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 so fortsetzen (3). Deshalb wurde zur Prognose der inzidenten Lungenkrebsfälle wie folgt vorgegangen: Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Lungenkarzinom-Inzidenzraten bei Frauen und Männern aus den Jahren 2004 – 2014 (94) wurden bis zum Jahr 2024 mittels linearer Regression geschätzt und für die Jahre 2015 – 2024 linear mit dem Prädiktor „Jahr“ extrapoliert. Die so erhaltenen Schätzzraten wurden anschließend mit den entsprechend vorausberechneten Bevölkerungszahlen (92, 93) multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2015 – 2024 zu prognostizieren.

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 eine Anzahl an Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms von 23.700 Frauen und 36.200 Männern – mit der oben beschriebenen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Modellierung werden insgesamt 24.252 Frauen und 36.398 Männer prognostiziert, die im Jahr 2020 an einem Lungenkarzinom erkranken (83). Im Vergleich weichen die Ergebnisse der Hochrechnungen nur um wenige Prozentpunkte voneinander ab – in der eigenen Prognose sind die Neuerkrankungen bei Frauen um + 2,2 % und bei Männern um + 0,5 % höher als die des RKI. Diese Unterschiede können auf verschiedene Herangehensweisen bei der Prognoseerstellung zurückzuführen sein.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Atezolizumab in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (siehe Tabelle 3-9):

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2019-2024

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>a</sup>	83.399	83.450	83.442	83.423	83.393	83.352
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) <sup>b</sup>	59.800	60.649	61.502	62.266	63.018	63.759
Inzidenz NSCLC <sup>c</sup>	48.326	48.994	49.664	50.262	50.849	51.427
Patienten mit Erstdiagnose metastasiertes NSCLC (Stadium IV) <sup>d</sup>	24.149	24.501	24.855	25.173	25.487	25.796
Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Fernmetastasen bilden <sup>e</sup>	8.439	8.594	8.708	8.823	8.937	9.047
Summe der Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV)	32.588	33.095	33.563	33.996	34.424	34.843
Patienten mit metastasiertem NSCLC, mit nicht-plattenepithelialer Histologie <sup>f</sup>	21.182	21.512	21.816	22.098	22.376	22.648
Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten <sup>g</sup>	14.134	14.354	14.557	14.745	14.930	15.112
<b>Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>h</sup></b>	<b>14.134 (11.886 – 19.508)</b>	<b>14.354 (12.071 – 19.788)</b>	<b>14.557 (12.241 – 20.068)</b>	<b>14.745 (12.399 – 20.325)</b>	<b>14.930 (12.554 – 20.575)</b>	<b>15.112 (12.707 – 20.821)</b>
<p><sup>a</sup> Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (91–93).</p> <p><sup>b</sup> Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Lungenkarzinom-Inzidenzraten bei Frauen und Männern aus den Jahren 2004 – 2014 wurden bis zum Jahr 2024 mittels linearer Regression geschätzt und für die Jahre 2015-2024 linear mit dem Prädiktor „Jahr“ extrapoliert. Die so erhaltenen Schätzzraten wurden anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen getrennt nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2015 – 2024 zu prognostizieren (81, 94).</p> <p><sup>c</sup> Der Anteil des NSCLC beträgt 82,5 % bei Männern und 78,2 % bei Frauen (95).</p> <p><sup>d</sup> Der Anteil des metastasierten NSCLC bei Erstdiagnose (Stadium IV) beträgt 47,9 % bei Männern und 53,3 % bei Frauen (95).</p> <p><sup>e</sup> Der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung wurde mit dem Anteil der Erstdiagnosen des NSCLC in frühen Stadien multipliziert. Basis für den Anteil ist die Inzidenz der fünf vorherigen Jahre (6).</p> <p><sup>f</sup> Der Anteil der Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC beträgt 65,0 % (96).</p> <p><sup>g</sup> Der Anteil der Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation beträgt 85,0 % (10, 28, 42, 98, 99). Der Anteil Patienten, die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten, wurde aus einer deutschen Registeranalyse mit 78,5 % ermittelt (100–105).</p> <p><sup>h</sup> Zielpopulation: An dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Dargestellt ist der plausibelste Wert; in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf Basis weiterer Modell-Variationen angegeben.</p> <p>Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und für die dargestellten Zwischen-</p>						

Schritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet (81).  
 ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ICD: International Classification of Diseases; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: 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)
Tecentriq® in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben	14.134 (11.886 – 19.508)	12.351 (10.386 – 17.047)
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten

von 2018 durch die Bevölkerungsprognose von 2018 (aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1-W2015) geteilt (93, 117).

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

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin infrage kommen, beträgt somit 12.351 Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin infrage kommen, Prognose für 2019

		<b>Anzahl Patienten</b>
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0)	59.800
B	Davon Patienten mit NSCLC	48.326
C	Davon neu diagnostiziert im metastasierten Stadium (Stadium IV)	24.149
D	NSCLC-Patienten mit neu diagnostizierten Fernmetastasen, die in frühen Stadien (Stadium I – III) erkrankt waren	8.439
E	Patienten mit metastasiertem NSCLC gesamt: C+D	32.588
F	Patienten mit metastasiertem NSCLC und einer nicht-plattenepithelialen Histologie	21.182
G	Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepithelalem NSCLC, ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die eine nicht zielgerichtete Erstlinientherapie erhalten	14.134
H	Davon GKV-Patienten	12.351
<b>Zielpopulation<sup>a</sup>: Tecentriq<sup>®</sup> wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.</b>		<b>12.351</b>
<sup>a</sup> 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 (81). ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	<u>Teilpopulation 1</u> : Patienten mit einem TPS $\geq$ 50 % (PD-L1-Expression)	Nicht belegt	3.569 (3.002 – 4.927)
	<u>Teilpopulation 2</u> : Patienten mit einem TPS $<$ 50 % (PD-L1-Expression)	Beträchtlich	8.782 (7.384 – 12.120)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; PD L1: Programmed death ligand 1; TPS: Tumor proportion score			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 12.351 (10.386 – 17.047) GKV-versicherte Patienten für das Jahr 2019 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin in der palliativen Erstlinientherapie in Frage kommen (81).

Um den Vorgaben des G-BA nach einer Aufteilung der Zielpopulation abhängig vom PD-L1-Mutationsstatus gerecht zu werden, wurde zur Ermittlung der Anzahl der Patienten für die Teilpopulation 1, Patienten mit einem TPS  $\geq$  50 % (PD-L1-Expression) innerhalb der Gesamtpopulation auf die tragenden Gründe zum G-BA Beschluss zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet zurückgegriffen – dieser beziffert die angegebene Population mit 28,9 % der Gesamtpopulation (118, 119). Dieser Anteil findet sich in identischer Höhe ebenfalls im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers im aktuell laufenden Verfahren zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet (120). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 3.569 (3.002 – 4.927) Patienten für die Teilpopulation 1.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten für die Teilpopulation 2, Patienten mit einem TPS  $<$  50 % (PD-L1-Expression) innerhalb der Gesamtpopulation wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Atezolizumab gemäß Abschnitt 3.2.4 von 12.351 (10.386 – 17.047)

Patienten um die angegebenen 3.569 (3.002 – 4.927) Patienten der Teilpopulation 1 reduziert auf somit 8.782 (7.384 – 12.120) Patienten.

Damit bilden folgende Patientenzahlen die Basis für die Berechnung der Kosten für die Population in den folgenden Kapiteln:

- Zu bewertendes Arzneimittel Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (gesamte Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.3) = 12.351 (10.386 – 17.047)
- zVT Pembrolizumab (Patienten mit einem TPS  $\geq 50$  % [PD-L1-Expression]) = 3.569 (3.002 – 4.927) Patienten
- zVT Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Patienten mit einem TPS  $< 50$  % [PD-L1-Expression]) = 8.782 (7.384 – 12.120) Patienten

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Atezolizumab wurden die Internetseiten und Veröffentlichungen der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., RKI, IQWiG, G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung, GEKID, ADT und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland wurden ebenfalls überprüft und relevante Informationen hieraus erfasst, aber für die Erstellung des epidemiologischen Modells nicht verwendet, da durch die ADT- und GEKID-Auswertungen bereits alle wichtigen Angaben vorlagen. Einzig das TRM wurde zur Berechnung der Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, herangezogen (3, 6, 83, 95, 96, 106).

Zur Beschreibung der Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Beschreibung der Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellen Zahlen zur Modellerstellung (bis 2014) bei gleicher Qualität (3, 82–84, 121, 122).

Detaillierte Angaben zu jährlichen Progressionsraten zum NSCLC über lange Zeiträume lieferten einzig die Berichte des TRM (6).

#### **Epidemiologisches Modell**

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus

BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W2015) verwendet (91–93).

Angaben zum Anteil NSCLC wurden aus den Berichten der ADT und einer Publikation der GEKID entnommen. Angaben zum Anteil der metastasierten NSCLC-Patienten wurden ebenfalls aus diesen Quellen entnommen (95, 96, 106). Es wurde ergänzend eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, um weitere potenzielle Quellen (international und national) ausfindig zu machen – bezogen auf Deutschland enthielten die Berichte der ADT und die Publikation der GEKID die aktuellsten, 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.

Für die Progression von NSCLC-Patienten aus frühen Stadien, die in das metastasierte Stadium übergehen, wurden die Anteilswerte früher Stadien aus der ADT Auswertung (für Untergrenze und plausibelsten Wert) bzw. der GEKID Auswertung (für Obergrenze) und die Progressionsraten aus dem aktuellsten Bericht des TRM entnommen und multipliziert (6, 95).

Der Anteil nicht-plattenepithelialer Histologie bei NSCLC-Patienten wurde der ADT Registeranalyse entnommen (96). Zur Variation wurde ein weiteres Register (CRISP-Register), sowie eine Studie mit einer deutschen Kohorte (LENS-Studie) genutzt (97, 110). Hierfür wurden u. a. Dossiers bereits abgeschlossener und veröffentlichter Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet geprüft und ggf. dort verwendete valide Quellen herangezogen.

Angaben zu Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation entstammen nationalen und internationalen Leitlinien (28, 99, 112) Ergänzend wurden publizierte Berichte, sowie bisherige Nutzenbewertungen geprüft. Zur Variation der Werte werden das CRISP-Register und eine Studie von Boch et al. verwendet (110, 115). Der Anteilswert der Erstlinientherapie wurde einer Registeranalyse entnommen und bereits in vorherigen Nutzendossiers thematisiert und vom G-BA anerkannt (105). Des Weiteren wurde die EPICLIN Lung-Studie als Datenquelle identifiziert und zur Bildung einer Spanne herangezogen. Die verwendete Spanne wurde seitens des G-BA bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen genutzt (105).

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GKV-versicherten Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen.

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (117).



### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7–30.
2. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2014: Datenstand: 29.11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [aufgerufen 15.05.2019].
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe; 2017; URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=BB8A7656A152E4918FE9AAADB C95C88C.2\\_cid390?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=BB8A7656A152E4918FE9AAADB C95C88C.2_cid390?__blob=publicationFile).
4. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2:10.
5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V - Torsten Blum. Fortbildung Lungenkrebs - 22. Informationstagung Tumordokumentation Potsdam, 21.06.2017.
6. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n\\_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf). [aufgerufen 07.01.2019].
7. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 83 - Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. URL: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
8. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6):876–87.
9. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabein H et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131(5):1210–9.
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.

11. Centers for Disease Control and Prevention. What Are the Risk Factors for Lung Cancer? URL: [https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm). [aufgerufen 26.04.2019].
12. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007; 97(3):545–51.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34.- Stand November 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [aufgerufen 15.05.2019].
14. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS ONE* 2015; 10(3):e0121323.
15. American Cancer Society. What is Non-Small Cell Lung Cancer; 2016.
16. Warth A, Penzel R, Lindenmaier H, Brandt R, Stenzinger A, Herpel E et al. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: Patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J* 2014; 43(3):872–83.
17. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6):1107–20.
18. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1):36–54.
19. Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Heigener D, Weichert W, Wellmann A. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Wandel und Möglichkeiten der molekularen Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; 113(8).
20. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debievre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016; 387(10026):1415–26.
21. Yang JC-H, Shih J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-HI et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): A phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(5):539–48.
22. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(2):213–22.
23. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(3):239–46.

24. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947–57.
25. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2010; 11(2):121–8.
26. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25):2380–8.
27. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013; 5(209):209ra153.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 - June 7, 2019.
29. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2371–6.
30. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10):1773–80.
31. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153):561–6.
32. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6):1190–203.
33. D'Arcangelo M, Wynes MW, Hirsch FR. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2):121–9.
34. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2):300–6.
35. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10):685–700.
36. Perez CA, Velez M, Raez LE, Santos ES. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung Cancer* 2014; 84(2):110–5.
37. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25):2385–94.

38. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Spira AI, Boyle TA, Haura EB et al. Clinicopathologic features of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring an NTRK gene fusion. *JCO* 2017; 35(15\_suppl):11580.
39. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(1):27–45.
40. Warth A, Weichert W, Reck M, Reinmuth N. ROS1-Translokationen im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2015; 69(8):477–82.
41. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget* 2015; 6(12):10577–85.
42. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement\_4):iv192-iv237.
43. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L et al. Dyspnea, Anxiety, Body Consciousness, and Quality of Life in Patients with Lung Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001; 21(4):323–9.
44. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
45. Simmons CPL, Macleod N, Laird BJA. Clinical management of pain in advanced lung cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6:331–46.
46. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: An analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1):30–6.
47. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
48. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie -. *Pneumologie* 2000; 54(8):361–71.
49. Chhajed PN, Eberhardt R, Dienemann H, Azzola A, Brutsche MH, Tamm M et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(5):1839–43.
50. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46(3):357–60.
51. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2):273–7.
52. 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* 2007; 2(8):706–14.
53. 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* 2015; 10(12):1675–84.
  54. 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* 2015; 10(11):1515–22.
  55. 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* 2015; 10(7):990–1003.
  56. Wittekind C, Bertolini J. TNM-System 2010. *Onkologie* 2010; 16(2):175–80.
  57. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
  58. 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* 2016; 11(1):39–51.
  59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-260: Datum des Gesprächs 14.02.2019; 2019.
  60. Davies M. MS 14.02 Dimensions of Quality of Life in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11):S1702-S1703.
  61. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9:1023–8.
  62. Polański J, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Chabowski M, Janczak D, Mazur G et al. Malnutrition and Quality of Life in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1021:15–26.
  63. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):97S-104S.
  64. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3(1):217–21.
  65. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018.

66. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on November 2017 submission data (1999-2015): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute: June 2018. URL: [www.cdc.gov/cancer/dataviz](http://www.cdc.gov/cancer/dataviz). [aufgerufen 03.05.2019].
67. Fossella F, Pereira JR, Pawel J von, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3016–24.
68. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Annals of Oncology* 2002; 13(10):1539–49.
69. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J von, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543–51.
70. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17):2055–62.
71. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92–8.
72. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1):20–30.
73. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542–50.
74. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis F de et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018.
75. Merritt RE, Mahtabifard A, Yamada RE, Crystal RG, Korst RJ. Cisplatin augments cytotoxic T-lymphocyte-mediated antitumor immunity in poorly immunogenic murine lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(5):1609–17.
76. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13(9):1050–9.
77. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: A discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6):657–70.

78. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: A conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1):224–31.
79. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(28):2872–8.
80. Beckert AK, Duthie EH. The Wrath of Steroids in Elderly Patients with Pulmonary Diseases. *Curr Geri Rep* 2016; 5(2):124–31.
81. Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab - Indikationsgebiet: Metastatic Non-Squamous Non Small Cell Lung Cancer without EGFR or ALK Aberrations; 2019.
82. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2012 - 2014: Datenstand: 29.11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [aufgerufen 15.05.2019].
83. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016; 2016; URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile).
84. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2013 - 2014: Datenstand: 29.11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [aufgerufen 15.05.2019].
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 612. Auftrag: A17-67. Version 1.0 [online]. Stand: 28.03.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alectinib-D-326.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf) [Zugriff: 07.01.2019].
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0 [online]. Stand: 30.03.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 07.01.2019].
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). IQWiG-Berichte - Nr. 552. Auftrag: A17-32. Version 1.0 [online]. Stand: 25.10.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ceritinib-D-296.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf) [Zugriff: 07.01.2019].

88. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 1999-2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen. Aufgerufen am 06.12.2018: Datenstand: 29.11.2017; 2017.
89. Zito Marino F, Ronchi A, Accardo M, Franco R. Concomitant ALK/KRAS and ALK/EGFR mutations in non small cell lung cancer: Different profile of response to target therapies. *Transl. Cancer Res* 2017; 6(S3):S457-S460.
90. Mao Y, Wu S. ALK and ROS1 concurrent with EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2017; 10:3399–404.
91. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990), Zeitraum 2005 - 2010. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=561:26635418D>. [aufgerufen 15.05.2019].
92. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2017. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>. [aufgerufen 15.05.2019].
93. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3). [aufgerufen 15.05.2019].
94. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999 - 2014.: Datenstand: 29.11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [aufgerufen 15.05.2019].
95. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Lungenkarzinom; 2016. URL: [https://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK\\_DKK2016\\_gesamt.pdf](https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OQK_DKK2016_gesamt.pdf). Zuletzt geprüft am 22.10.2018.
96. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; Präsentation vom 21.02.2014; Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister(KoQK), Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge\\_vortrag\\_drmerk\\_%2021022014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf).
97. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Opdivo®) Modul 3 C: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach



- vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. Stand: 28.04.2016. [aufgerufen 12.12.2018].
98. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33(30):3488–515.
  99. Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F et al. Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE): KCE Reports 206. D/2013/10.273/56.;; 2013. [aufgerufen 12.12.2018].
  100. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK): siebte Zwischenauswertung; Datenstand 31.01.2014 [unveröffentlicht].; 2014.
  101. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet).: Vom 1. September 2016; 2016. [aufgerufen 12.12.2018].
  102. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®) Modul 3 A: Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie.: Stand: 19.12.2014. [aufgerufen 12.12.2018].
  103. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®) Modul 3 A: Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Stand: 23.02.2016. [aufgerufen 12.12.2018].
  104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie): Vom 2. Februar 2017; 2017. [aufgerufen 12.12.2018].
  105. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Vom 17. Januar 2019; 2019.
  106. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; 90(3):528–33.

107. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(6):djv059.
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 576. Auftrag: A17-50. Version 1.0 [online]. Stand: 27.12.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-313.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf). [aufgerufen 15.05.2019].
109. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) -Studien-gGmbH, iOMEDICO AG. CRISP - Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 356 (Studiencode: AIO-TRK-0315) i.A.v. AIO-Studien-gGmbH Release date: 21-07-2015. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0301-0400/0356.html>. [aufgerufen 08.01.2019].
110. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) -Studien-gGmbH, iOMEDICO AG. CRISP - Interimauswertung 2018.
111. Castro J de, Tagliaferri P, Lima VCC de, Ng S, Thomas M, Arunachalam A et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(6).
112. Alberta Health Services. Non-small cell lung cancer - Stage IV: Clinical Practice Guideline LU-004 Effective Date: November, 2013.
113. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online].: Vom 16. März 2017; 2017.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Vom 21. Juni 2018; 2018.
115. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): Routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4).
116. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3):447–61.
117. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018: (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 18. März 2019. URL:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf).

118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Vom 3. August 2017; 2017. [aufgerufen 08.07.2019].
119. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10027):1540–50.
120. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: Stand: 29.03.2019.
121. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Tabellen zum GEKID-Atlas: Lunge und Trachea (C33-C34). Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner) 2011-2014, getrennt nach Geschlecht: Datenbankabfrage: Datenstand: Juli 2017. [aufgerufen 15.05.2019].
122. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10, Zeitraum 1998 - 2016.  
URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc\\_expr?p\\_aid=88642125&p\\_uid=gast&p\\_sprachkz=D&p\\_var=0&nummer=516&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_hlpnr=2&p\\_lfd\\_nr=4&p\\_sprache=D&p\\_news=&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=88642125&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=516&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=4&p_sprache=D&p_news=&p_janein=J). [aufgerufen 15.05.2019].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3.1). 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	1x alle 21 Tage	17 Zyklen	1
+ nab-Paclitaxel		3x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1
+ Carboplatin		1x alle 21 Tage	6 Zyklen	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
<b>Teilpopulation 1</b>				
Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq$ 50 % (PD-L1-Expression)	1x alle 21 Tage	17 Zyklen	1
<b>Teilpopulation 2</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum <sup>a</sup>				
Cisplatin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	1x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1
Carboplatin		1x alle 21 Tage	6 Zyklen	1
+ Vinorelbin		2x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2
+ Gemcitabin		2x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2
+ Docetaxel		1x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1
+ Paclitaxel		1x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1
+ Pemetrexed		1x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1
+ nab-Paclitaxel <sup>b</sup>		3x pro 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1
<i>Wechselerhaltungstherapie</i>				
Pemetrexed	Patienten mit einem TPS < 50 %	1x pro 21 Tage Zyklus	11 Zyklen	1
BSC		Kontinuierlich	Kontinuierlich	231

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.

<sup>a</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für die Kombinationspartner ergeben.

<sup>b</sup> nur in Kombination mit Carboplatin.

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab***

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

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

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von nab-Paclitaxel***

Die Angaben zum Behandlungsmodus für nab-Paclitaxel entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus. Nab-Paclitaxel und Carboplatin werden bis zum Abschluss von 4 – 6 Zyklen oder fortschreitender Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, je nachdem was zuerst eintritt, angewendet (1).

Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer einer maximalen Anzahl von 6 Zyklen entspricht.

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin***

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Carboplatin entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die empfohlene Dosierung beträgt AUC 6.0 (Area Under the Curve) alle drei Wochen. Nab-Paclitaxel und Carboplatin werden bis zum Abschluss von 4 – 6 Zyklen oder fortschreitender Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, je nachdem was zuerst eintritt, angewendet (1).

Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer einer maximalen Anzahl von 6 Zyklen entspricht.

**Angaben zum Behandlungsmodus der zVT für Patienten mit einem TPS  $\geq$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Tumormutation oder ALK-Translokation:**

***Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab***

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt (2). Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (2).

Um den Vorgaben des G-BA gerecht zu werden, wird daher im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen entspricht. Da Pembrolizumab durchgängig gegeben wird, erfolgt keine Unterscheidung zwischen Induktions- und Wechselerhaltungstherapie.

**Angaben zum Behandlungsmodus der zVT für Patienten mit einem TPS  $<$  50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation:**

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie kann für bestimmte Patienten eine Erhaltungstherapie unter Beachtung des Zulassungsstatus in Betracht gezogen werden. Unter Berücksichtigung der zVT Vorgaben des G-BA kommt hierfür eine Wechselerhaltungstherapie mit Pemetrexed oder alternativ BSC im Anschluss an die Induktionstherapie in Frage.

Im Folgenden wird daher bei der Ermittlung und Darstellung der Kosten der zVT für Patienten mit einem TPS  $<$  50 % (PD-L1-Expression) eine Aufschlüsselung der Kosten in eine Induktionstherapie (bis zu sechs Zyklen) gefolgt von einer (Wechsel-)Erhaltungstherapie (bis zu elf Zyklen bei einem 21-tägigen Zyklus und Standardisierung der Behandlungsdauer auf ein Jahr).

***Induktionstherapie***

***Angaben zum Behandlungsmodus von Cisplatin***

Cisplatin ist gemäß Fachinformation für das fortgeschrittene NSCLC zugelassen und wird unabhängig von seinem Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) per Infusion gegeben (3). Je nachdem, mit welchem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) Cisplatin kombiniert wird, wird für die Cisplatin-Anwendung eine andere Dosierung verabreicht (3).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Cisplatin nicht angegeben (3). Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt (4–6).

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Vinorelbin*

Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung des NSCLC (Stadium III oder IV). Bei einer Kombinationschemotherapie wird Vinorelbin gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) angewendet. Die Verabreichung sollte beispielsweise an den Tagen 1 und 5 oder an den Tagen 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus erfolgen (7).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vinorelbin nicht angegeben. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Gemcitabin*

Laut Fachinformation ist Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt. Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus als 30-minütige intravenöse Infusion. fortzuführen (8).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Gemcitabin nicht angegeben.

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel*

Docetaxel ist laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. In einem 21-tägigen Zyklus wird Docetaxel einmal in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht (9).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Docetaxel nicht angegeben. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Paclitaxel*

Paclitaxel ist laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin indiziert für die Behandlung des NSCLC bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind. Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup>, angewendet über drei Stunden in einem 21-tägigen Therapiezyklus (10).



Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Docetaxel nicht angegeben. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed*

Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus fortzuführen (11).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pemetrexed nicht angegeben. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

#### *Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum*

In Deutschland sind Arzneimittel und Kombinationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Carboplatin nicht für das Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ zugelassen. Carboplatin kann jedoch im Rahmen der AM-RL – Off-Label-Use verordnet werden. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich entsprechend im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren. (12). Für eine Therapie von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (u. a. Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) empfiehlt der G-BA einen Therapiezyklus von drei bis vier Wochen mit einer Dosierung von bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (12). Gemäß des Vorgehens des G-BA bei der Nutzenbewertung von Afatinib (Vorgangsnummer 2015-05-15-D-163) wird für die Berechnung der Therapiekosten für die vom G-BA vergebenen Vergleichstherapien Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin in Kombination mit Carboplatin ein Behandlungsmodus von drei Wochen je Zyklus für Carboplatin zugrunde gelegt sowie einheitlich eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup>. Zudem wird bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) von den gleichen Angaben wie bei einer Kombination mit Cisplatin ausgegangen (13). Gemäß der Fachinformation von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin in der Regel als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten (14).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Carboplatin nicht angegeben.

Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

*Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel*

Nab-Paclitaxel ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei erwachsenen Patienten indiziert, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist (15). Für nab-Paclitaxel wird eine Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> empfohlen, welche als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht wird.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von nab-Paclitaxel nicht angegeben. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Induktionstherapie maximal sechs Zyklen beträgt.

*(Wechsel-)Erhaltungstherapie**Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed*

Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus fortzuführen (11).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pemetrexed nicht angegeben. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer der Wechselerhaltungstherapie rechnerisch standardisiert auf ein Jahr weitere elf Zyklen beträgt.

*Angaben zum Behandlungsmodus von BSC*

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

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert auf ein Jahr weiteren elf Zyklen und damit 231 Behandlungstagen entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Atezolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht- platteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR- Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	1x pro 21 Tage Zyklus	17
+ nab-Paclitaxel		3x pro 21 Tage Zyklus	18
+ Carboplatin		1x pro 21 Tage Zyklus	6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Teilpopulation 1</b>			
Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq$ 50 % (PD-L1- Expression)	1x pro 21 Tage Zyklus	17
<b>Teilpopulation 2</b>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum <sup>a</sup>			
Cisplatin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1- Expression)	1x pro 21 Tage Zyklus	6
Carboplatin		1x pro 21 Tage Zyklus	6
+ Vinorelbin		2x pro 21 Tage Zyklus	12
+ Gemcitabin		2x pro 21 Tage Zyklus	12
+ Docetaxel		1x pro 21 Tage Zyklus	6
+ Paclitaxel		1x pro 21 Tage Zyklus	6
+ Pemetrexed		1x pro 21 Tage Zyklus	6
+ nab-Paclitaxel <sup>b</sup>		3x pro 21 Tage Zyklus	18
<i>Wechselerhaltungstherapie</i>			
Pemetrexed	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1- Expression)	1x pro 21 Tage Zyklus	11
BSC		Kontinuierlich	231
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>a</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für die Kombinationspartner ergeben</p> <p><sup>b</sup> nur in Kombination mit Carboplatin</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	17	1.200 mg	20.400 mg (17x 1200 mg)
+ nab-Paclitaxel		18	190 mg; 2x 100 mg	3.600 mg (36x 100 mg)
+ Carboplatin		6	950 mg; 1x 600 mg 1x 450 mg	6.300 mg (6x 600 mg + 6x 450 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Teilpopulation 1</b>				
Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq$ 50 % (PD-L1-Expression)	17	200mg; 2x 100 mg	3.400 mg (34x 100 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Teilpopulation 2</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum <sup>a</sup>				
Cisplatin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	6	142 mg bis 190 mg; 1x 50 mg 1x 100 mg bis 2x 100 mg	900 mg (6x 50 mg + 6x 100 mg) bis 1.200 mg (12x 100 mg)
Carboplatin		6	950 mg; 1x 600 mg 1x 450 mg	6.300 mg (6x 600 mg + 6x 450 mg)
+ Vinorelbin		12	47,5 mg bis 57 mg; 1x 50 mg bis 1x 50 mg 1x 10 mg	600 mg (12x 50 mg) bis 720 mg (12x 50 mg + 12x 10mg)
+ Gemcitabin		12	2375 mg; 2x 1.000 mg 2x 200 mg	28.800 mg (24x 1.000 mg + 24x 200 mg)
+ Docetaxel		6	142,5 mg; 1x 160 mg	960 mg (6x 160 mg)
+ Paclitaxel		6	332,5 mg; 1x 300 mg 2x 30 mg	2.160 mg (6x 300 mg + 12x 30 mg)
+ Pemetrexed		6	950 mg; 2x 500 mg	6.000 mg (34x 500 mg)
+ nab-Paclitaxel <sup>b</sup>		18	190 mg; 2x 100 mg	3.600 mg (36x 100 mg)
<i>Wechselerhaltungstherapie</i>				
Pemetrexed	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	11	950 mg; 2x 500 mg	11.000 mg (22x 500 mg)
BSC		231	Einmal täglich	231 Tage/Patient
<sup>a</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>für die Kombinationspartner ergeben</p> <p><sup>b</sup> nur in Kombination mit Carboplatin</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

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

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes berechnet (16). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (17) die durchschnittliche KOF mit 1,90 m<sup>2</sup> berechnet:

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

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

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

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

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

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

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von nab-Paclitaxel***

Für nab-Paclitaxel empfiehlt die Fachinformation eine Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (15). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  pro Behandlungstag  $190 \text{ mg}$  nab-Paclitaxel verabreicht, was in einen Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à  $100 \text{ mg}$  resultiert. Bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie mit jeweils drei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 Durchstechflaschen à  $100 \text{ mg}$  nab-Paclitaxel.

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

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von  $500 \text{ mg/m}^2$  KOF (12). Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  werden in einem Zyklus  $950 \text{ mg}$  Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à  $600 \text{ mg}$  und einer Durchstechflasche à  $450 \text{ mg}$  resultiert. Der Durchschnittsverbrauch entspricht bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie unter Berücksichtigung des Verwurfs bei sechs Durchstechflaschen à  $600 \text{ mg}$  und sechs Durchstechflaschen à  $450 \text{ mg}$  pro erwachsenen Patienten.

#### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT**

##### **Patienten mit einem TPS $\geq 50$ % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Tumormutation oder ALK-Translokation:**

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab***

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von  $200 \text{ mg}$  zu Beginn jedes 3-wöchigen Zyklus empfohlen (2). Bei einer Packungsgröße von  $100 \text{ mg}$  Pembrolizumab je Durchstechflasche werden entsprechend zwei Durchstechflaschen à  $100 \text{ mg}$  verbraucht. Die Durchstechflaschen werden für die erforderliche Dosis pro Behandlung komplett verbraucht, womit sich bei der Behandlung mit Pembrolizumab kein Verwurf ergibt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34 Durchstechflaschen à  $100 \text{ mg}$  Pembrolizumab pro Patient.

##### **Patienten mit einem TPS $< 50$ % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Tumormutation oder ALK-Translokation:**

#### ***Induktionstherapie***

##### *Cisplatin & Vinorelbin*

Bei der Kombinationstherapie mit Vinorelbin wird Cisplatin entsprechend der Fachinformation jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von  $75 - 100 \text{ mg/m}^2$  KOF verabreicht (7). Bei einer durchschnittlichen KOF von  $1,90 \text{ m}^2$  variiert der Verbrauch pro Zyklus somit von  $142,5 - 190,0 \text{ mg}$  Cisplatin, also von einer

Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu zwei Durchstechflaschen à 100 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von sechs Durchstechflaschen à 100 mg und sechs Durchstechflaschen à 50 mg bis zu zwölf Durchstechflaschen à 100 mg.

Die Fachinformation von Vinorelbin empfiehlt eine Dosierung von 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (7). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> pro Behandlungstag 47,5 – 57,0 mg Vinorelbin verabreicht, was in einen Verbrauch von einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg resultiert. Bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie mit jeweils zwei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zwölf Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 12 Durchstechflaschen à 50 mg und zwölf Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin.

#### *Cisplatin & Gemcitabin*

Bei der Kombinationstherapie mit Gemcitabin wird Cisplatin entsprechend der Fachinformation jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 – 100 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (8). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> variiert der Verbrauch pro Zyklus somit von 142,5 – 190,0 mg Cisplatin, also von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu zwei Durchstechflaschen à 100 mg. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie einem Jahresdurchschnittsverbrauch von sechs Durchstechflaschen à 100 mg und sechs Durchstechflaschen à 50 mg bis zu zwölf Durchstechflaschen à 100 mg.

Die Fachinformation von Gemcitabin empfiehlt eine Dosierung von 1.250 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (8). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> pro Behandlungstag 2.375,0 mg verabreicht, was zwei Durchstechflaschen à 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen à 200 mg entspricht. Bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie mit jeweils zwei Behandlungstagen und unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 24 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 24 Durchstechflaschen à 200 mg Gemcitabin.

#### *Cisplatin & Docetaxel*

Gemäß der Fachinformationen werden sowohl Cisplatin als auch Docetaxel jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (9). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Patienten von 1,90 m<sup>2</sup> werden in einem Zyklus somit 142,5 mg Cisplatin und 142,5 mg Docetaxel verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg Cisplatin sowie einer Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel pro Zyklus. Bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von sechs



Durchstechflaschen à 100 mg und sechs Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin sowie sechs Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel für einen erwachsenen Patienten unter Berücksichtigung des Verwurfs.

#### *Cisplatin & Paclitaxel*

In Kombination mit Paclitaxel wird Cisplatin gemäß Fachinformation in einer Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 2 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (10). Bei der zugrunde gelegten KOF von 1,90 m<sup>2</sup> werden in einem Zyklus somit 152,0 mg Cisplatin verabreicht, was einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg, einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg Cisplatin pro Zyklus entspricht. Bei jährlich maximal sechs Zyklen ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von sechs Durchstechflaschen à 100 mg, sechs Durchstechflaschen à 50 mg und sechs Durchstechflaschen à 10 mg Cisplatin unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup> KOF, welches einmal innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet wird (10). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> werden pro Zyklus 332,5 mg, also eine Durchstechflasche à 300 mg sowie zwei Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel verabreicht. Bei maximal 6 Behandlungszyklen Induktionstherapie entspricht dies unter Berücksichtigung des Verwurfs einem Jahresdurchschnittsverbrauch von sechs Durchstechflaschen à 300 mg und zwölf Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel.

#### *Cisplatin & Pemetrexed*

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin bei einer Kombinationstherapie mit Pemetrexed an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF angewendet (11). Für einen erwachsenen Patienten werden bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> pro Zyklus 142,5 mg Cisplatin verabreicht, was einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg entspricht. Bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von sechs Durchstechflaschen à 100 mg und sechs Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF zu Beginn eines 21-tägigen Zyklus (11). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> eines durchschnittlichen Patienten in Deutschland werden pro Zyklus 950 mg Pemetrexed verabreicht, was einem Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 500 mg entspricht. Bei sechs Zyklen Induktionstherapie ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein jährlicher Gesamtverbrauch von zwölf Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed.

#### *Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum*

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF (12). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> werden in einem Zyklus 950 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche

à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg resultiert. Der Durchschnittsverbrauch entspricht bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie unter Berücksichtigung des Verwurfs bei sechs Durchstechflaschen à 600 mg und sechs Durchstechflaschen à 450 mg pro erwachsenen Patienten. Bezüglich der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) wird von den gleichen Angaben wie bei einer Kombination mit Cisplatin ausgegangen.

#### *Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel*

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF (12). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> werden in einem Zyklus 950 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg resultiert. Der Durchschnittsverbrauch entspricht bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie unter Berücksichtigung des Verwurfs bei sechs Durchstechflaschen à 600 mg und sechs Durchstechflaschen à 450 mg pro erwachsenen Patienten.

Für nab-Paclitaxel empfiehlt die Fachinformation eine Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (15). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> pro Behandlungstag 190 mg nab-Paclitaxel verabreicht, was in einen Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 100 mg resultiert. Bei maximal sechs Zyklen Induktionstherapie mit jeweils drei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 Durchstechflaschen à 100 mg nab-Paclitaxel.

#### *(Wechsel-)Erhaltungstherapie*

##### *Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed*

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF zu Beginn eines 21-tägigen Zyklus (11). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> eines durchschnittlichen Patienten in Deutschland werden pro Zyklus 950 mg Pemetrexed verabreicht, was einem Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 500 mg entspricht. Bei elf Zyklen Wechselerhaltungstherapie ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein jährlicher Gesamtverbrauch von 22 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed.

##### *Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC*

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

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert auf ein Jahr weiteren elf Zyklen und damit 231 Behandlungstagen entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atezolizumab	4.691,99 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	4.425,53 €
+ nab-Paclitaxel <sup>b</sup>	429,03 € (Abraxane® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	404,11 €
+ Carboplatin	227,91 € (Carboplatin Bendalis® 450 mg, 1 Durchstechflasche)	215,85 €
	300,51 € (Carboplatin Bendalis® 600 mg, 1 Durchstechflasche)	285,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<b>Teilpopulation 1: TPS ≥ 50 %</b>		
Pembrolizumab	3.234,94 € (Keytruda® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	3.051,70 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Teilpopulation 2: TPS &lt; 50 %</b>		
<i>Induktionstherapie</i>		
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum <sup>a</sup>		
Cisplatin	379,53 € (Cisplatin Ribosepharm® 50 mg, 10 Durchstechflaschen) 76,26 € (Cisplatin Accord® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	360,27 €  71,39 €
Carboplatin	227,91 € (Carboplatin Bendalis® 450 mg, 1 Durchstechflasche) 300,51 € (Carboplatin Bendalis® 600 mg, 1 Durchstechflasche)	215,85 €  285,00 €
+ Vinorelbin	293,68 € (Vinorelbin axios® 10 mg, 10 Durchstechflaschen) 1.424,23 € (Vinorelbin axios® 50 mg, 10 Durchstechflaschen)	278,49 €  1.355,39 €
+ Gemcitabin	28,51 € (AXIGEM® 200 mg, 1 Durchstechflasche) 74,21 € (Gemcitabin Venus® 1.000 mg, 1 Durchstechflasche)	25,91 €  69,44 €
+ Docetaxel	1.397,30 € (Docetaxel axios® 160 mg, 1 Durchstechflasche)	1.220,09 €
+ Paclitaxel	115,16 € (Paclitaxel Kabi® 30 mg, 1 Durchstechflasche) 1.045,26 € (CELLTAXEL® 300 mg, 1 Durchstechflasche)	108,45 €  994,41 €
+ Pemetrexed	2.533,24 € (Alimta® 500 mg, 1 Durchstechflasche)	1.974,60 €
+ nab-Paclitaxel <sup>b</sup>	429,03 € (Abraxane® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	404,11 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<i>Wechselerhaltungstherapie</i>		
Pemetrexed	2.533,24 € (Alimta® 500 mg, 1 Durchstechflasche)	1.974,60 €
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><sup>a</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für die Kombinationspartner ergeben</p> <p><sup>b</sup> nur in Kombination mit Carboplatin</p> <p>BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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

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

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 4.691,99 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 4.425,53 €.

#### **Angaben zu den Kosten von Carboplatin 450 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 227,91 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 10,29 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 215,85 €.

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

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 300,51 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 285,00 €.

**Angaben zu den Kosten von nab-Paclitaxel 300 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 429,03 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 23,15 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 404,11 €.

**Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab 100 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 3.234,94 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 181,47 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 3.051,70 €.

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

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 379,53 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

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

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 360,27 €.

#### **Angaben zu den Kosten von Cisplatin 100 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 76,26 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 3,10 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 71,39 €.

#### **Angaben zu den Kosten von Vinorelbin 10 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 293,68 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 13,42 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 278,49 €.

#### **Angaben zu den Kosten von Vinorelbin 50 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.424,23 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 67,07 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.355,39 €.

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

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 28,51 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 0,83 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 25,91 €.

**Angaben zu den Kosten von Gemcitabin 1.000 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 74,21 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 3,00 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 69,44 €.

**Angaben zu den Kosten von Docetaxel 160 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.397,30 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 65,79 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 109,65 € Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.220,09 €.

**Angaben zu den Kosten von Pemetrexed 500 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 2.533,24 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 121,20 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V



- 202,00 € Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V
- 235,44 € Rabatt gemäß Preismoratorium des Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetzes (AVWG), gemäß § 130a Abs. 3a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.972,83 €.

#### **Angaben zu den Kosten von nab-Paclitaxel 300 mg**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 429,03 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen (18):

- 23,15 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 404,11 €.

#### **Angaben zu den Kosten von BSC**

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

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

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	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC	Entfällt	-	-
+ nab-Paclitaxel		Entfällt	-	-
+ Carboplatin		Entfällt	-	-

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

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
	haben			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b>Teilpopulation 1</b>				
Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq$ 50 % (PD-L1-Expression)	Entfällt	-	-
<b>Teilpopulation 2</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	1	6
		Prä- und Posthydratation	1	6
Carboplatin		Entfällt	-	-
+ Vinorelbin		Entfällt	-	-
+ Gemcitabin		Entfällt	-	-
+ Docetaxel		Entfällt	-	-
+ Paclitaxel		Prämedikation Dexamethason 20 mg	1	6
		Prämedikation Diphenhydramin	1	6
		Prämedikation Ranitidin	1	6
+ Pemetrexed		Prämedikation Dexamethason 2x 4 mg	3	18
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	Kontinuierlich	126
		Prämedikation Vitamin B12	1	2
+ nab-Paclitaxel		Entfällt	-	-
<i>Wechselerhaltungstherapie</i>				
Pemetrexed	Patienten mit einem	Prämedikation	3	33

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
BSC	TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	Dexamethason 2x 4 mg		
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	Kontinuierlich	231
		Prämedikation Vitamin B12	1	4
		Entfällt	-	-
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

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

### **Prämedikation Paclitaxel**

#### ***Dexamethason 20mg***

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und (Histamin H2 Rezeptor) H2-Antagonisten erfolgen (10). Hierzu zählt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason, die bei oraler Anwendung ca. 12 und 6 Stunden oder bei intravenöser Anwendung 30 – 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 7,20 € Kosten pro Leistung und Patient (19). Bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 43,20 €.

### ***Diphenhydramin***

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten erfolgen (10). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin, die 30 – 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 1,91 € Kosten pro Leistung und Patient (19). Bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 11,46 €.

### ***Ranitidin***

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten erfolgen (10). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg Ranitidin, die 30 – 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 2,61 € Kosten pro Leistung und Patient (19). Bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 15,66 €.

### **Prämedikation Cisplatin**

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

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegen (3). Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe einer 20 %igen Mannitollösung (8 g/m<sup>2</sup> KOF = 40 ml/m<sup>2</sup> KOF) (nicht mit Schleifendiuretika) eingeleitet. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (16) werden 76,0 ml 20%ige Mannitollösung benötigt. Bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 54,66€.

#### ***Prä- und Posthydratation***

Um eine schwer wiegenden Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen (3). Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit mindestens 0,5 – 1,5 Litern isotonischer Kochsalzlösung (0,9 %)/m<sup>2</sup> KOF als Infusion über mindestens zwei bis drei Stunden notwendig. Nach der Anwendung von Cisplatin ist für mindestens die folgenden sechs bis zwölf Stunden eine Flüssigkeitszufuhr von zwei bis drei Litern 0,9 %iger Kochsalzlösung/m<sup>2</sup> KOF mit 5%iger Glucoselösung im Verhältnis 1:1,5 sicherzustellen. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 2,5 – 4,5 l/m<sup>2</sup> KOF/Tag Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> (16) werden 4,7 – 8,5 Liter 0,9%ige Kochsalzlösung benötigt. Bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 58,62 € – 91,38 €.

**Prämedikation Pemetrexed*****Dexamethason 2x täglich 4 mg***

Gemäß Fachinformation von Pemetrexed muss eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid erfolgen, was einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entspricht (11).

Induktionstherapie: bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich Kosten von 25,92 €.

Wechselerhaltungstherapie: bei einer Anzahl von elf Zyklen pro Patient ergeben sich Kosten von 47,52 €.

***Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1.000 µg)***

Zur Reduktion der Toxizität müssen Patienten laut Fachinformation sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed mindestens fünf Dosen Folsäure erhalten, anschließend täglich eine orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1.000 µg) sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis (11).

Induktionstherapie: bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich Kosten von 15,12 – 31,05 €.

Wechselerhaltungstherapie: bei einer Anzahl von elf Zyklen pro Patient ergeben sich Kosten von 27,72 – 57,75 €.

***Vitamin B12 (1.000 µg)***

Die mit Pemetrexed behandelten Patienten müssen gemäß Fachinformation eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus (11).

Induktionstherapie: bei einer Anzahl von sechs Zyklen pro Patient ergeben sich Kosten von 1,34 €.

Wechselerhaltungstherapie: bei einer Anzahl von elf Zyklen pro Patient ergeben sich Kosten von 2,68 €.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Prämedikation Dexamethason 20 mg	7,20 €
Prämedikation Diphenhydramin	1,91 €
Prämedikation Ranitidin	2,61 €
Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	9,11 €
Prä- und Posthydratation	9,77 € – 15,23 €
Prämedikation Dexamethason 2x 4 mg	1,44 €
Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	0,12 € – 0,25 €
Prämedikation Vitamin B12	0,67 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Erläuterungen zu den Kosten pro Leistung der jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen finden sich im Absatz oberhalb von Tabelle 3-18.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	Entfällt	-	-
+ nab-Paclitaxel		Entfällt	-	-
+ Carboplatin		Entfällt	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Teilpopulation 1</b>				
Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq$ 50 % (PD-L1-Expression)	Entfällt	-	-
<b>Teilpopulation 2</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	54,66 €	480.024,12 € (403.609,44 € - 662.479,20 €)
		Prä- und Posthydratation	58,62 €- 91,38 € (Mittelwert = 75,00 €)	658.650,00 € (553.880,00 € - 909.000,00 €)
Carboplatin		Entfällt	-	-
+ Vinorelbin		Entfällt	-	-
+ Gemcitabin		Entfällt	-	-
+ Docetaxel		Entfällt	-	-
+ Paclitaxel		Prämedikation Dexamethason 20 mg	43,20 €	379.382,40 € (318.988,80 € - 523.584,00 €)
	Prämedikation Diphenhydramin	11,46 €	100.641,72 € (84.620,64 € - 138.895,20 €)	



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Prämedikation Ranitidin	15,66 €	137.526,12 € (115.633,44 € - 189.799,20 €)
+ Pemetrexed		Prämedikation Dexamethason 2x 4 mg	25,92 €	227.629,44 € (191.393,28 € - 314.150,40 €)
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	15,12 € – 31,50 € (Mittelwert = 23,31 €)	204.708,42 € (172.121,04 € - 282.517,20 €)
		Prämedikation Vitamin B12	1,34 €	11.767,88 € (9.894,56 € - 16.240,80 €)
+ nab-Paclitaxel		Entfällt	-	-
<b>Wechselerhaltungstherapie</b>				
Pemetrexed	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD- L1-Expression)	Prämedikation Dexamethason 2x 4 mg	47,52 €	417.320,64 € (350.887,68 € - 575.942,40 €)
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	27,72 € – 57,75 € (Mittelwert = 42,74 €)	375.298,77 € (315.555,24 € - 517.948,20 €)
		Prämedikation Vitamin B12	2,68 €	23.535,76 € (19.789,12 € - 32.481,60 €)
BSC		Entfällt	-	-
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

### Angaben zur Berechnung

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in Kapitel 3.2.5 ermittelten Patientenzahlen multipliziert.

**Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen**

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
+ nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1.458 €
+ Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Teilpopulation 1: TPS ≥ 50 %</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
<b>Teilpopulation 2: TPS &lt; 50 %</b>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
+ Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
+ Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
+ Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €

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)
+ nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1.458 €
Wechselerhaltungstherapie					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	11	891 €
BSC	Entfällt	-	-	-	-
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; TPS: Tumor Proportion Score					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert.

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

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

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

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des Apothekenverkaufspreises (AVP) und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ (20).

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.	76.441,01 €	944.122.915 € (793.916.330 € - 1.303.089.897 €)
+ nab-Paclitaxel		16.005,96 €	197.689.612 € (166.237.901 € - 272.853.600 €)
+ Carboplatin		3.491,10 €	43.118.576 € (36.258.565 € - 59.512.782 €)
<b>Summe</b>		<b>95.938,07 €</b>	<b>1.184.931.103 €</b> <b>(996.412.796 € - 1.635.456.279 €)</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Teilpopulation 1</b>			
Atezolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression)	76.441,01 €	272.817.965 € (229.475.912 € - 376.624.856 €)
+ nab-Paclitaxel		16.005,96 €	57.125.271 € (48.049.892 € - 78.861.365 €)
+ Carboplatin		3.491,10 €	12.459.736 € (10.480.282 € - 17.200.650 €)
<b>Summe</b>		<b>95.938,07 €</b>	<b>342.402.972 €</b> <b>(288.006.086 € - 472.686.871 €)</b>
<b>Teilpopulation 2</b>			
Atezolizumab	Patienten mit einem TPS $< 50\%$ (PD-L1-Expression)	76.441,01 €	671.304.950 € (564.440.418 € - 926.465.041 €)
+ nab-Paclitaxel		16.005,96 €	140.564.341 € (118.188.009 € - 193.992.235 €)
+ Carboplatin		3.491,10 €	30.658.840 € (25.778.282 € - 42.312.132 €)
<b>Summe</b>		<b>95.938,07 €</b>	<b>842.528.131 €</b> <b>(708.406.709 € - 1.162.769.408 €)</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<b>Teilpopulation 1</b>			
Pembrolizumab	Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression)	104.964,80 €	374.619.371 € (315.104.330 € - 517.161.570 €)
<b>Teilpopulation 2</b>			
<i>Induktionstherapie</i>			
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum <sup>b</sup>			
Cisplatin	Patienten mit einem TPS $< 50\%$ (PD-L1-Expression)	1.260,16 € – 1.472,34 €	11.066.743 € – 12.930.090 € (9.305.036 € – 17.844.761 €)
Carboplatin		3.491,10 €	30.658.840 € (25.778.282 € - 42.312.132 €)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
+ Vinorelbin		8.132,34 € – 10.775,28 €	71.418.210 € - 94.628.509 € (60.049.199 € - 130.596.394 €)
+ Gemcitabin		2.116,20 €	18.584.468 € (15.626.021 € - 25.648.344 €)
+ Docetaxel		7.806,54 €	68.557.034 € (57.643.491 € - 94.615.265 €)
+ Paclitaxel		7.824,18 €	68.711.949 € (57.773.745 € - 94.829.062 €)
+ Pemetrexed		24.210,53 €	212.616.874 € (178.770.554 € - 293.431.624 €)
+ nab-Paclitaxel <sup>c</sup>		16.005,96 €	140.564.341 € (118.188.009 € - 193.992.235 €)
<i>Wechselerhaltungstherapie</i>			
Pemetrexed	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	44.386,20 €	389.799.564 € (327.747.664 € - 537.960.683 €)
BSC		Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<b>Summe der Kosten für die Gesamtherapie aus Induktionstherapie mit Chemotherapie-Kombinationen und Erhaltungstherapie mit Pemetrexed</b>			
Cisplatin + Vinorelbin	Patienten mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression)	53.779 € - 56.634 €	472.284.517 € - 497.358.163 € (397.101.899 € - 686.401.838 €)
Cisplatin + Gemcitabin		47.763 € - 47.975 €	419.450.775 € - 421.314.122 € (352.678.721 € - 581.453.788 €)
Cisplatin + Docetaxel		53.453 € - 53.665 €	469.423.341 € - 471.286.688 € (394.696.191 € - 650.420.709 €)
Cisplatin + Paclitaxel		53.471 € - 53.683 €	469.578.256 € - 471.441.603 € (394.826.445 € - 650.634.506 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Cisplatin + Pemetrexed		69.857 € - 70.069 €	613.483.181 € - 615.346.528 € (515.823.254 € - 849.237.068 €)
Carboplatin + Vinorelbin		56.010 € - 58.653 €	491.876.614 € - 515.086.913 € (413.575.145 € - 710.869.209 €)
Carboplatin + Gemcitabin		49.993 €	439.042.872 € (369.151.967 € - 605.921.159 €)
Carboplatin + Docetaxel		55.684 €	489.015.438 € (411.169.437 € - 674.888.080 €)
Carboplatin+ Paclitaxel		55.701 €	489.170.353 € (411.299.691 € - 675.101.877 €)
Carboplatin + Pemetrexed		72.088 €	633.075.278 € (532.296.500 € - 873.704.439 €)
Carboplatin+ nab-Paclitaxel		63.883 €	561.022.745 € (471.713.955 € - 774.265.050 €)
<p><sup>a</sup>: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p><sup>b</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für die Kombinationspartner ergeben.</p> <p><sup>c</sup> nur in Kombination mit Carboplatin</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

### Angaben zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich aus der Summe der angegebenen Kosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.4 (Kosten des Arzneimittels + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen + Kosten für sonstige GKV-Leistungen).

### Angaben zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in Abschnitt 3.2.5 ermittelten Patientenzahlen multipliziert.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Therapie des metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC befindet sich aktuell in einem Wandlungsprozess, der sich in regelmäßigen Aktualisierungen der nationalen und internationalen Leitlinien niederschlägt (21, 4–6). Mit Zulassung einer Krebsimmunmonotherapie bei Patienten mit PD-L1-Expression von 50 % oder höher bzw. einer Krebsimmunkombinationstherapie mit platinbasierten Chemotherapieregimen einschließlich der Möglichkeit der Hinzunahme des gegen VEGF gerichteten Antikörpers Bevacizumab können nun alle Erstlinien-NSCLC-Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression von dieser Therapiemöglichkeit profitieren. Weiterhin bestehen Leitlinienempfehlungen für platinbasierten Chemotherapiekombinationen mit Drittgenerationszytostatika für alle Patienten ohne therapierbare Treibermutationen. Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne therapierbare Treibermutationen, die zuvor noch keine Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben, steht mit der Kombination aus Atezolizumab mit Carboplatin plus nab-Paclitaxel nun eine neue, wirksame Therapieform, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus, zur Verfügung.

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin haben können.

Der Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin kann durch Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien eingeschränkt werden.

#### **Therapieoptionen**

Wie bereits dargestellt, besteht für Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK positive Tumormutationen die Möglichkeit einer Therapiekombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, Atezolizumab in Kombination mit dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab und einer Platindoublette oder mit Pembrolizumab plus Pemetrexed und einer Platinsubstanz, bzw. die Kombination mit Carboplatin plus Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf den Tumorzellen kommt auch eine Pembrolizumab-Monotherapie in Frage. Ebenso



stellen die bisherigen angewendeten platinbasierten Chemotherapiekombinationen auch weiterhin eine Behandlungsoption in der palliativen Erstlinientherapie des NSCLC dar. Darüber hinaus befinden sich weitere Therapieoptionen, bestehend aus einer Krebsimmuntherapie in Kombination mit verschiedenen platinbasierten Chemotherapie-Regimen derzeit in klinischen Untersuchungen. Auch Kombinationen aus zwei verschiedenen Krebsimmuntherapien werden untersucht, ebenso wie Krebsimmun-Monotherapien. Alle gängigen Therapieleitlinien empfehlen bei möglichen Kontraindikationen oder speziellen Patientenkonstellationen den Einschluss der relevanten Patientengruppen im Rahmen der klinischen Studien.

### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation liegen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin außer bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile direkte Kontraindikationen vor. Bei der Anwendung von nab-Paclitaxel gilt darüber hinaus eine Anwendung ab einer Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> als kontraindiziert, Carboplatin sollte bei schweren Nierenfunktionsstörungen oder schweren Myelosuppressionen, blutenden Tumoren oder in der Kombination mit dem Gelbfieberimpfstoff nicht angewendet werden. Die Anwendung beider Chemotherapeutika ist bei stillenden Patientinnen kontraindiziert.

### **Therapieabbrüche**

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben. Dieser Anteil ist innerhalb der Versorgung der Zielpopulation abgebildet.

### **Patientenpräferenzen**

Es liegen keine Daten zu Patientenpräferenzen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin vor, weshalb diesbezüglich keine Angaben gemacht werden können.

### **Aufteilung ambulant/stationär**

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt 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.*

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.5. Dies hat zur Folge, dass auch die tatsächlichen Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen werden. Insgesamt lässt sich aus den obigen Ausführungen allerdings keine fundierte Aussage zu der zukünftigen Versorgungssituation mit dieser Kombination machen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

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

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

Die Eignung von DDD zur Bestimmung der Dosierung der zVT wurde als nicht ausreichend eingestuft. Aus diesem Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro m<sup>2</sup> KOF verwendet. Zur Definition des „unisex-Standardpatienten“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2017) sowie auf die darauf basierende Formel von Du Bois & Du Bois zurückgegriffen.

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

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15. Juli 2019) berechnet. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a Abs. 8 SGB V genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (22). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 15. Juli 2019 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €)

(18). Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m<sup>2</sup> wurde berücksichtigt.

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Hierzu wurden alle notwendigen Interventionen („muss“-Optionen und „sollte“-Optionen) berücksichtigt. In den Fachinformationen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt. Zur Quantifizierung der Kosten Arzneimittelkosten für die aufgeführten Prä- und Zusatzmedikationen wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet verwiesen (19).

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Die Jahrestherapiekosten und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

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

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2019.
3. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Januar 2017.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018  
AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 - June 7, 2019.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement\_4):iv192-iv237.
7. ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand Mai 2017.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2015.
9. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2019.
10. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml: Stand November 2016.
11. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA®: Stand Januar 2019.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 18.06.2019; 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib: Vom 5. November 2015; 2015. [aufgerufen 13.12.2018].
14. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2016.

15. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Stand Juli 2018.
16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: 2017 - Erscheinungsfolge: vierjährlich - Erschienen am 2. August 2018. [aufgerufen 13.12.2018].
17. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
18. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 15.07.2019.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): vom 3. August 2017; 2017.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet): Vom 4. Februar 2016; 2016. [aufgerufen 13.12.2018].
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34.- Stand November 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [aufgerufen 15.05.2019].
22. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist; 2019.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang 1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Tecentriq<sup>®</sup> entnommen (1, 2). Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Tecentriq<sup>®</sup> darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

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

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

#### ***Dosierung***

##### *Tecentriq<sup>®</sup> als Monotherapie*

Die empfohlene Dosis von Tecentriq<sup>®</sup> beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

##### *Tecentriq<sup>®</sup> als Kombinationstherapie*

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

##### *Erstlinienbehandlung des NSCLC*

##### *Tecentriq<sup>®</sup> in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin*

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq<sup>®</sup> 1.200 mg als intravenöse Infusion, gefolgt von Bevacizumab, Paclitaxel und danach Carboplatin, alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen.

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

#### *Tecentriq® in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin*

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq® 1.200 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von nab-Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen. In jedem 21-Tage-Zyklus werden Tecentriq®, nab-Paclitaxel und Carboplatin an Tag 1 verabreicht. Nab-Paclitaxel wird zusätzlich an den Tagen 8 und 15 verabreicht.

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

#### *Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)*

##### *Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und Etoposid*

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

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

##### *Dauer der Behandlung*

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq® bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Für ES-SCLC und für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit NSCLC, die Tecentriq® in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq® fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

##### *Verspätete oder versäumte Dosen*

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

##### *Dosisanpassung während der Behandlung*

Eine Dosisreduktion von Tecentriq® wird nicht empfohlen.

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

Tabelle 3-22: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq®

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Pneumonitis</b>	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Hepatitis</b>	Grad 2: (ALT oder AST $> 3$ bis $5$ x obere Grenze des Normalwerts [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 $\leq 10$ 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
<b>Kolitis</b>	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um $\geq 4$ 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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen



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

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Nephritis</b>	Grad 2 (Kreatininspiegel > 1,5 – 3,0x gegenüber Behandlungsbeginn oder > 1,5 – 3,0x ULN)	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen  Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4 (Kreatininspiegel > 3,0x gegenüber Behandlungsbeginn oder > 3,0 x ULN)	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Myositis</b>	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq® unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq® dauerhaft absetzen
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	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.		

Anmerkung: AST: Aspartataminotransferase; ASL: Alaninaminotransferase; ULN: Upper Limit of Normal

## ***Spezielle Patientengruppen***

### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Patienten asiatischer Herkunft*

Aufgrund von erhöhten hämatologischen Toxizitäten, die in der Studie IMpower150 bei asiatischen Patienten beobachtet wurden, wird empfohlen, mit einer Anfangsdosis von  $175 \text{ mg/m}^2$  Paclitaxel alle drei Wochen zu beginnen.

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Leberfunktionsstörung*

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq® wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

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

## ***Art der Anwendung***

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

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

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

**Gegenanzeigen**

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

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

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

***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf  $\leq$  Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischen Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

***Immunvermittelte Pneumonitis***

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

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder eines

Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

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

#### Immunvermittelte Kolitis

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

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

### Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq$  1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist.

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

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

#### Immunvermittelte Meningoenzephalitis

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

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

#### Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

#### Immunvermittelte Pankreatitis

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

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



### Immunvermittelte Myokarditis

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

Bei Myokarditis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

### Immunvermittelte Nephritis

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

Bei Nephritis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Nephritis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

### Immunvermittelte Myositis

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

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

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

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

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

### ***Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen***

#### *Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie*

Vor Einleitung der Behandlung mit dem Vierfach-Regime, bestehend aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin müssen Ärzte die kombinierten Risiken sorgfältig abwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### *Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel beim metastasierten TNBC*

Sollten während der Behandlung mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel Neutropenien und periphere Neuropathien auftreten, so können diese durch Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und/oder nab-Paclitaxel reversibel sein. Ärzte müssen die Fachinformation von nab-Paclitaxel bezüglich spezifischer Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen beachten.

### ***Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten***

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C, Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion bzw. unzureichenden Funktionen von Endorganen. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.

#### *Anwendung von Atezolizumab bei bisher unbehandelten Patienten mit Urothelkarzinom, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft wurden*

Die Krankheitsmerkmale zu Behandlungsbeginn und die Prognosen in der Studienpopulation der IMvigor210 Kohorte 1 waren generell vergleichbar mit denen von Patienten in der Klinik, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft werden, für die aber eine Carboplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie infrage kommt. Für die Subgruppe von

Patienten, die für keinerlei Chemotherapie geeignet sind, ist die Datenlage ungenügend. Daher sollte Atezolizumab bei diesen Patienten nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin

Patienten mit NSCLC und eindeutiger Tumordinfiltration in die großen Blutgefäße des Brustkorbs oder eindeutiger Kavitation pulmonaler Läsionen, wie mittels bildgebender Verfahren festgestellt, wurden aus der zulassungsrelevanten klinischen Studie IMpower150 ausgeschlossen, nachdem einige Fälle tödlicher pulmonaler Hämorrhagie beobachtet wurden. Pulmonale Hämorrhagie ist ein bekannter Risikofaktor einer Behandlung mit Bevacizumab.

Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei EGFR-mutierten Patienten mit NSCLC, die unter Erlotinib + Bevacizumab progredient wurden.

In der Studie IMpower150 wurden keine Daten zur Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei EGFR-mutierten Patienten, die zuvor unter Erlotinib + Bevacizumab progredient wurden, erhoben.

#### **Patientenpass**

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

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

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

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

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

##### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

### ***Schwangerschaft***

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

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

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

### ***Stillzeit***

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

### ***Fertilität***

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

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

Tecentriq® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen eine Fatigue auftritt, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

**Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

**Inkompatibilitäten**

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit*****Ungeöffnete Durchstechflasche***

3 Jahre

***Verdünnte Lösung***

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für bis zu 24 Stunden bei  $\leq 30\text{ °C}$  und für bis zu 30 Tage bei  $2\text{ °C}$  bis  $8\text{ °C}$  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  $2\text{ °C}$  bis  $8\text{ °C}$  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<sup>®</sup> enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatisch wirkende Substanzen und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

***Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung***

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

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

Nicht schütteln.

***Hinweise zur Verdünnung***

20 ml Konzentrat von Tecentriq<sup>®</sup> aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250-ml-Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Tecentriq<sup>®</sup> (1.200 mg/270 ml) enthalten. Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen bemerkt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq<sup>®</sup> und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO), Polyethylen (PE) oder Polypropylen (PP) beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder Polysulfon sowie bei Infusionssets und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

***Beseitigung***

Die Freisetzung von Tecentriq<sup>®</sup> in die Umwelt ist so gering wie möglich zu halten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen (1).

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

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

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

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tecentriq<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> in den Verkehr gebracht wird, sowohl alle Angehörigen von Gesundheitsberufen, die Tecentriq<sup>®</sup> voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit Tecentriq<sup>®</sup> behandelt werden, und deren Betreuungspersonen Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten bzw. ihnen diese zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das **Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll beinhalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Die **Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Relevante Informationen (z. B. Schwere, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, soweit zutreffend) für folgende Sicherheitsrisiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Tecentriq<sup>®</sup>:

- Immunvermittelte Hepatitis



- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Pankreatitis
- Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
- Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
- Immunvermittelte Meningoenzephalitis
- Immunvermittelte Myokarditis
- Immunvermittelte Nephritis
- Immunvermittelte Myositis
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen
- Angaben darüber, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignetes Monitoring und geeignetes Management minimiert werden können.
- Erinnerung, den Patientenpass an alle Patienten abzugeben, die mit Tecentriq® behandelt werden und sie anzuweisen, diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
- Erinnerung, die Patienten/deren Betreuungspersonen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen aufzuklären sowie über die Notwendigkeit, diese sofort ihrem Arzt mitzuteilen.

Der **Patientenpass** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Kurze Einführung zu Atezolizumab (Indikation und Zweck des Passes)
- Information, dass Atezolizumab schwerwiegende Nebenwirkungen während oder nach der Behandlung verursachen kann, die sofort behandelt werden müssen.
- Beschreibung wichtiger Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsrisiken und die Erinnerung hinsichtlich der Wichtigkeit, ihren behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn Symptome auftreten, anhalten oder sich verschlechtern:
  - Immunvermittelte Hepatitis

- Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Pankreatitis
  - Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
  - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)
  - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Immunvermittelte Nephritis
  - Immunvermittelte Myositis
  - Infusionsbedingte Reaktionen
- Warnhinweis für die Patienten hinsichtlich der Wichtigkeit, den Arzt sofort aufzusuchen, wenn bei ihnen einer der aufgeführten Anzeichen oder Symptome auftritt sowie über die Wichtigkeit, nicht zu versuchen, diese selbst zu behandeln.
  - Erinnerung, den Patientenpass ständig mit sich zu führen und diesen jedem Angehörigen von Gesundheitsberufen vorzulegen, der sie behandeln könnte.
  - Der Patientenpass soll außerdem dazu auffordern, Kontaktinformationen des Arztes einzutragen und einen Warnhinweis für Angehörige von Gesundheitsberufen enthalten, die den Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt behandeln könnten, auch in einer Notfallsituation, dass der Patient Tecentriq® erhält.

**Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die finalen OS-Ergebnisse der Studie IMvigor210 einreichen, um die Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Dezember 2020
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den abschließenden Studienbericht für die Studie IMvigor130 einreichen, um die Wirksamkeit einer Atezolizumab Monotherapie verglichen mit Atezolizumab plus Carboplatin/Gemcitabin verglichen mit Placebo plus Cisplatin/Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie als geeignet bzw. als ungeeignet angesehen werden, weiter zu untersuchen.	Einreichung der Studienergebnisse: 31. Juli 2021

Anmerkung: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PAES: Post-Authorization Efficacy Studies

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) (3) beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-23 dargestellt (2):

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Hepatitis	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine identifizierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer immunvermittelten Hepatitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten.

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pneumonitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Allgemeine Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für medikamenteninduzierte ILD assoziiert sein können, beinhalten: höheres Alter, männliches Geschlecht, bereits bestehende Lungenerkrankung, Rauchen, vorangegangene Strahlentherapie, vorangegangene oder begleitende Behandlung mit Medikamenten mit bekannter pulmonaler Toxizität (z. B. einige antimikrobielle, entzündungshemmende und kardiovaskuläre Arzneimittel, Biologika und Chemotherapeutika), entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen). Auch die zugrundeliegende maligne Erkrankung selbst kann das Risiko einer Pneumonitis erhöhen und die Diagnosestellung erschweren (Barber et al. 2011; Schwaiblmair et al. 2012).</p> <p>Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Pneumonitis zu entwickeln.</p>

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>W040486 (Beobachtungsstudie)</p> <p>Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind:</p> <p>Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Kolitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Kolitis zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>

Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Pankreatitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und bereits bestehende entzündliche Darmerkrankungen können mit einem erhöhten Risiko für medikamenteninduzierte Pankreatitis verbunden sein. (Nitsche et al. 2012, Vinklerova et al. 2010). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab eine immunvermittelte Pankreatitis zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Eine italienische Studie bei Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren ergab, dass das Risiko für Typ-1-Diabetes bei Männern fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 1,70 [1,21; 2,38]). (Bruno et al. 2005). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab einen immunvermittelten Diabetes zu entwickeln.</p> <p>Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hypo- oder Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis)</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung immunvermittelter Neuropathien bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Meningoenzephalitis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Meningoenzephalitis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>



Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist mit einem erhöhten Risiko für infusionsbedingte Reaktionen assoziiert. (Keating et al. 2014; Thompson et al. 2014). Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung von IRRs bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>

<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myokarditis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Myokarditis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Nephritis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Nephritis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Myositis</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Myositis bei mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP)</li> <li>• Patientenpass</li> </ul>

Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Keine</p>
<b>Wichtiges potentiell Risiko: Anti-Drug-Antikörper</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Risikofaktoren für die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern sind derzeit nicht bekannt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.8-Nebenwirkungen</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Studie GO28915 (OAK)</p>
<b>Wichtiges potentiell Risiko: Embryo-fötale Toxizität</b>	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Risikogruppe für das Auftreten von Atezolizumab-bezogener embryo-fötaler Toxizität umfasst weibliche Patienten mit gebärfähigem Potenzial und sich entwickelnde Föten, die während der Schwangerschaft Atezolizumab ausgesetzt sind.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben:</p> <p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Keine</p>

<b>Fehlende Information: Gleichzeitige Anwendung mit anderen Immunmodulatoren</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Dieses Sicherheitsbedenken, das als fehlende Information erachtet wird, ist als eines der Ausschlusskriterien innerhalb des Abschnitts zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der E.U. SmPC erwähnt.</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie GO29322</p>
<b>Fehlende Information: Langzeitsicherheit</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagener Text in der E.U. SmPC Keiner</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MO29983</li> <li>• MO39171</li> </ul>
<b>Fehlende Information: Gleichzeitige oder sequenzielle Anwendung von Atezolizumab mit intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin zur Behandlung des Urothelkarzinoms</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Die vorgeschlagenen Maßnahmen werden in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Enthält die Formulierung, dass Patienten, welche einen Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss verabreicht bekamen von klinischen Studien ausgeschlossen waren.</p> <p><b>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Studie WO29635</p>

EU: Europäische Union; HCP: Angehörige von Gesundheitsberufen (Health Care Provider); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); IRR: Infusionsbedingte Reaktion (Infusion Related Reaction); KI: Konfidenzintervall; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)  
Quelle: (1–3)

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Tecentriq<sup>®</sup> ergeben sich keine weiteren Anforderungen (1).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen (1).

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information (2), Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3), und die Fachinformation Tecentriq (1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (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® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
2. European Medicines Agency. Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®: Stand: September 2019; 2019.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq® / Atezolizumab: Version number 9.1; [Date of approval (opinion date): 25.07.2019. 2019].

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24 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 3-24: 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 48, 4.2 Art der Anwendung) (1)	ja

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

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

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.*



Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Offline-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) Stand: 3. Quartal 2019. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [aufgerufen 09.07.2019].