

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben

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

Stand: 19.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	106
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	117
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	119
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) für die Jahre 2014 – 2016 (93).....	26
Tabelle 3-2: Jährliche Neuerkrankungen (Inzidenz) mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) in Deutschland, nach Altersgruppe und Geschlecht in den letzten drei verfügbaren Jahren 2014 – 2016 (94)	26
Tabelle 3-3: Herleitung und Berechnung der Zielpopulation mittels des epidemiologischen Modells.....	29
Tabelle 3-4: Unsicherheitsspanne der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet	42
Tabelle 3-5: Resultierende Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Jahr 2020.....	45
Tabelle 3-6 Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2020 bis 2025	45
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020	47
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	75
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-18: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq	84
Tabelle 3-19: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	106
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	119

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, getrennt nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015 – 2016 nach (3)	12
Abbildung 2: Modifizierte BCLC-Klassifikation und Therapieempfehlungen nach (28)	17
Abbildung 3: Inzidenz - Anzahl jährliche Neuerkrankungen und Neuerkrankungsrate (pro 100.000 Personen) nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2010 – 2016 (94, 95) ..	27
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	31
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells mit der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2020.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACLF	Acute-on-Chronic Liver Failure
AFP	alpha-Fetoprotein
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BEP	Biomarker-evaluable Population
BSC	Best supportive care
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CT	Computertomographie
Destatis	Statistisches Bundesamt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group(-Performance status)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GIDEON	Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HR	Hazard Ratio
IC	Immunzelle (Immune cell)
ICD	International Classification of Diseases
IHC	Immunhistochemie

Abkürzung	Bedeutung
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JIS	Japan Integrated Staging
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (Non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis (Non-alcoholic steatohepatitis)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small-cell lung carcinoma)
OG	Obergrenze
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-1	Programmed death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PPE	Palmar-plantare Erythrodyssäthese
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PW	Plausibelster Wert
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TC	Tumorzelle (Tumor cell)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TME	Tumormikromilieu (Tumor microenvironment)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
Tx	Transplantation
UE	Unerwünschtes Ereignis
UG	Untergrenze

Abkürzung	Bedeutung
US(A)	United States (of America)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet von Atezolizumab lautet: Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular

carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das zu neu zu bewertende Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab lautet:

a) Für Patienten mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose:

- Sorafenib oder
- Lenvatinib

b) Für Patienten mit Child-Pugh B:

- Best Supportive Care (BSC).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 1. August 2018 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2018-B-102) (2). Dabei führt der G-BA aus:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom lautet:

a) Für Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose:

- Sorafenib

b) Für Patienten mit Child-Pugh B:

- Best Supportive Care (BSC).

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (2).

Am 8. September 2020 hat der G-BA „die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation „a)“ infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert und wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

– Sorafenib oder Lenvatinib“ (3).

Der vom G-BA am 8. September festgelegten zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt und spezifisch für die „Teilpopulation a)“ Sorafenib als zVT gewählt.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes „Tecentriq (Atezolizumab) in Kombination mit Avastin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom.“ zu „Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).“ Auf die Bestimmung der zVT hat diese Änderung allerdings keinen Einfluss, da das Anwendungsgebiet sich dadurch nicht verändert.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beratung durch den G-BA und die Mitteilung des G-BA zur Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse waren Grundlage der Benennung und Begründung der zVT im vorliegenden Dossier (Beratungsanforderung 2018-B-102) (2, 3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. Stand 10.2020.
URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021700> [aufgerufen am: 13.11.2020].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.08.2018 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-102. Stand: 28.08.2018; 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2018-B-102: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 18.09.2020; 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs

Übersicht

Das hepatozelluläre Karzinom (Hepatocellular carcinoma, HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor und zählt mit circa 750.000 Todesfällen pro Jahr zu den häufigsten krebisbedingten Todesursachen weltweit (1, 2). In Deutschland tritt das HCC wesentlich seltener auf: Derzeit werden rund 9.000 neue Erkrankungsfälle pro Jahr registriert; das HCC führt jedoch aufgrund der schlechten Prognose (siehe Abbildung 1) zu annähernd 8.000 Todesfällen pro Jahr (3).

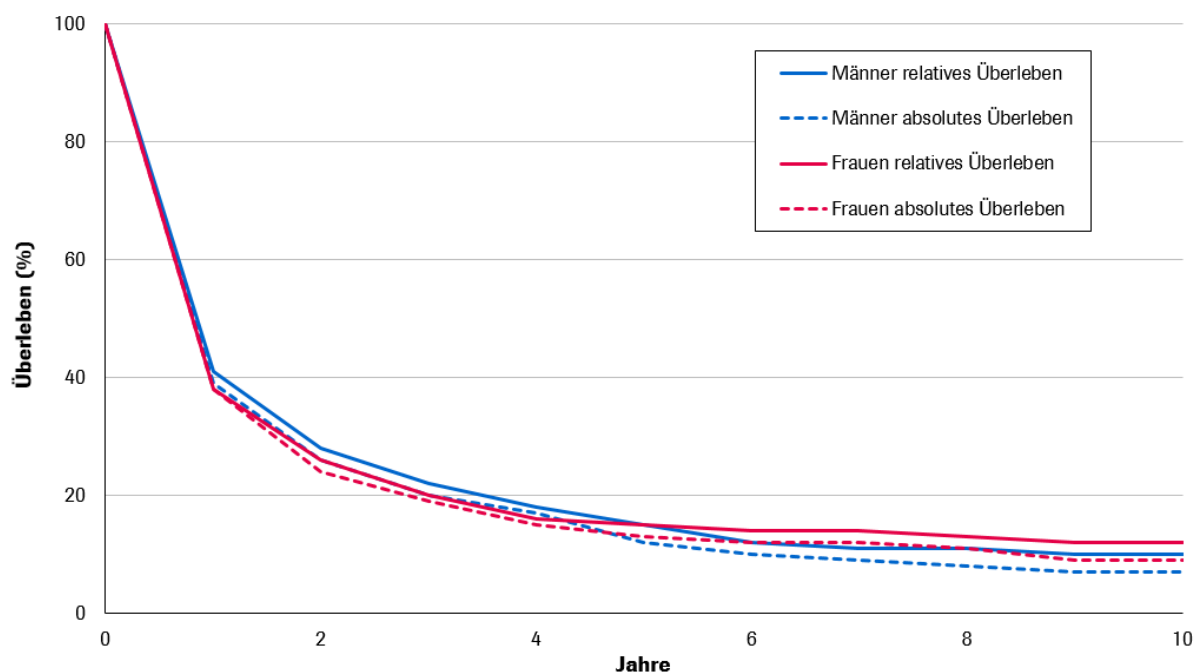


Abbildung 1: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, getrennt nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015 – 2016 nach (3)

Das HCC entsteht in einem mehrstufigen Prozess vorwiegend auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung mit (> 85 %) oder ohne Leberzirrhose (4). Weltweit zählen Infektionen mit

Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose (5).

Die HBV-Impfung dient zur Primärprävention; HCV-infizierten Patienten stehen effektive antivirale Therapien zur Verfügung, die das Risiko für die Entstehung einer Leberzirrhose und subsequent eines HCC senken (6–8). Die mit der überwiegenden Zahl der HCC-Erkrankungen vergesellschaftete Leberzirrhose erschwert eine systemische Therapie durch Folgeerscheinungen wie z. B. eine Leberinsuffizienz. Somit schränkt die Grunderkrankung der Leber die systemischen Behandlungsalternativen der malignen Erkrankung ein. Bei viraler HCC-Genese kommt zusätzlich die Beherrschung des infektiösen Geschehens als weiterer komplizierender Faktor hinzu. Leberkarzinompatienten sind teilweise schwer krank, viele von ihnen befinden sich auch in einem höheren Lebensalter (9).

HCC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose zu 60 – 80 % bereits in einem intermediären oder fortgeschrittenen Stadium, in welchem lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen (10–12). Der natürliche Verlauf des HCC ist – auch in frühen Stadien – verheerend. So leben Patienten ohne Behandlung im BCLC-Stadium 0/A im Median 13,4 Monate, im BCLC-Stadium B 9,5 Monate und im BCLC-Stadium C 3,4 Monate ab Diagnosestellung (13). Kurative Therapieoptionen stehen im frühen Krankheitsstadium zur Verfügung; lokoregionäre und systemische Therapien mit palliativer Intention werden Patienten in den BCLC-Stadien B und C angeboten (5). Patienten in Stadium D, die laut Leitlinien eine symptomatische Therapie im Sinne von BSC erhalten sollen, überleben im Median 1,6 Monate (13).

Ätiopathogenese

Leberzellen haben auch physiologischerweise ein hohes (und für adulte Zellen ungewöhnliches) Maß an Plastizität, und das HCC ist in erster Linie als Folge einer Deregulierung der zugrundeliegenden Prozesse zu verstehen. Ausgangspunkt seiner Entstehung sind infektiöse und chronisch inflammatorische Veränderungen mit sich ständig wiederholender Destruktion und Regeneration, die dann häufig, aber nicht obligatorisch, über den Zwischenschritt der zirrhotischen Vernarbung zur malignen Entartung führen (4, 14).

Bereits seit über 100 Jahren ist bekannt, dass die Funktion der Leber als immunologisches „Wächterorgan“ des Organismus über chronisch-rezidivierende Entzündungsvorgänge schließlich zu einer Leberzirrhose führt (15). Die häufigsten Ursachen der chronischen Schädigung der Leber sind Infektionen mit HBV und/oder HCV, alkoholische Hepatopathien, nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) bzw. Steatohepatitis (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH), alimentäre Aufnahme des Schimmelpilzgifts Aflatoxin, Übergewicht und Diabetes mellitus (16). Risikogruppe für die Entwicklung eines HCC sind Patienten mit einer Leberzirrhose jedweder Ätiologie, aber auch Patienten ohne Leberzirrhose, die an einer chronischen HBV-Infektion oder einer NASH leiden (5). In Deutschland stehen neben weiteren, selteneren Erkrankungen als Ursachen für eine Leberzirrhose Alkoholabusus, Infektionen mit HBV und / oder HCV sowie die NASH im

Vordergrund (3). Auch erhöht Rauchen das Erkrankungsrisiko (3). Die HBV-Impfung dient zur Primärprävention; HCV-infizierten Patienten stehen effektive antivirale Therapien zur Verfügung, die das Risiko für die Entstehung eines HCC senken (6–8).

Auf zellulärer Ebene kennzeichnet diesen Prozess eine anhaltende, entzündliche Schädigung, einschließlich Nekrose und Regeneration von Hepatozyten, in Kombination mit fibrotischen Ablagerungen im Lebergewebe. Auf genetischer Ebene zeigt das HCC eine Akkumulation von genomischen Veränderungen in Form von „Passenger“- und Treibermutationen sowie einer Amplifikation von Genen; hinzu kommen epigenetische Modifikationen (17, 18).

Eine der wichtigsten Aufgaben der Leber ist die immunologische „Überwachung“ des arteriellen und des Pfortaderbluts auf körperfremde Krankheitserreger und die Einleitung entsprechender Abwehrmaßnahmen (19). Chronische Inflammationen und Infektionen der Leber sind entsprechend häufig und für etwa 85 % der inzidenten Fälle von HCC verantwortlich (4, 20). Zudem treten bei Tumorerkrankungen häufig Fernmetastasen in der Leber auf (21). Diese Diskordanz lässt auf ein immunsuppressives Tumormikromilieu (Tumor microenvironment, TME) schließen, das die Tumor- und Metastasenentstehung begünstigen kann (20, 21). Somit spielt beim HCC die adaptive oder innate Immunantwort auf den Tumor eine wichtige Rolle und bietet einen Ansatzpunkt für die Krebsimmuntherapie. Thorsson et al. beschrieben im Rahmen einer immuno-genomischen Analyse von mehr als 10.000 Proben verschiedener Tumorarten sechs unterschiedliche Cluster von Immunsignaturen (22). Die untersuchten HCCs fielen überwiegend in das Immunsignatur-Cluster 4, welches sich durch ein Lymphozyten-depletiertes TME kennzeichnete. Hier ist die Zahl der T-Zellen im TME stark erniedrigt oder T-Zellen fehlen vollkommen. Eine effektive Tumorimmunantwort ist so nicht möglich. Weitere Erkenntnisse lieferten Sia et al. (23): Von 956 untersuchten Tumorproben waren circa 25 % durch ein inflammatorisches TME charakterisiert, das sich wiederum in 2 Subgruppen unterteilen ließ. Eine Subgruppe exprimierte inflammatorische Marker, wie Programmed death-1 (PD-1) und Programmed death-ligand 1 (PD-L1). Die andere Subgruppe zeigte Anzeichen von T-Zell-Erschöpfung.

Neben Tumorzellen und Immunzellen befinden sich beim HCC auch Endothelzellen in der extrazellulären Matrix. Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (Vascular endothelial growth factor, VEGF) werden im Gewebe vieler solider Tumoren gebildet, unter anderem auch von hepatozellulären Karzinomen. Beim HCC hat die Angiogenese aufgrund der starken Vaskularisierung eine Schlüsselrolle in Entwicklung, Wachstum und Metastasierung inne (24). So korreliert z. B. die Tumorexpression von VEGF sowie die Serumlevel zirkulierender VEGF mit der Vaskularisierungsdichte, Tumorausbreitung und Metastasierung sowie einer negativen Prognose für den Patienten mit einem HCC (25, 26).

Klinische Symptomatik und Diagnose

Trotz empfohlenem Screening von Risikogruppen befinden sich 60 – 80 % der Patienten mit einem HCC bei Erstdiagnose bereits in einem intermediären oder fortgeschrittenen Stadium, in welchem lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen (10–12). Von den Leitlinien wird als Screeningmaßnahme eine halbjährliche sonographische Untersuchung in

Risikopopulationen empfohlen (5, 27, 28). Zu dieser Risikopopulation gehören Patienten mit einer Leberzirrhose jedweder Ätiologie, aber auch Patienten ohne Leberzirrhose, jedoch mit einer chronischen HBV-Infektion oder NASH (5). Zusätzlich kann ein für HCC akzeptierter Tumormarker, das alpha-Fetoprotein (AFP), bestimmt werden (5).

Die Diagnosestellung erfolgt bei Patienten der Risikopopulation mittels bildgebender Diagnostik (dreiphasig kontrastverstärkte Schnittbildverfahren) oder mittels Biopsie und Histopathologie (5, 27). Eine Biopsie wird von der S3-Leitlinie bei Patienten außerhalb dieser Gruppe empfohlen oder wenn ein uncharakteristisches Kontrastmittelverhalten auftritt. Generell soll nur biopsiert werden, wenn sich therapeutische Konsequenzen durch eine Biopsie ergeben (5). Europäische Leitlinien empfehlen ebenfalls den beschriebenen Algorithmus zur Diagnosestellung (27, 28). Durch Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) können zudem tumorbedingte, makrovaskuläre Gefäßeinbrüche, Thrombosen oder metastasierendes Tumorwachstum diagnostiziert werden (5, 27, 28).

Die klinische Symptomatik des HCC hängt vom Ausbreitungsgrad des Tumors sowie der Leberfunktion ab. Ein Großteil der HCC-Patienten hat eine Leberzirrhose, welche zusätzlich zum Tumorgeschehen ebenfalls bedeutende Symptome verursachen kann (4). Tumore im sehr frühen oder frühen Stadium sind oft asymptomatisch (29). Mit weiter fortschreitender Tumorerkrankung können die Patienten unter Symptomen wie Schmerzen im Oberbauch, Gewichtsabnahme, Aszites, Juckreiz oder Gelbsucht leiden (30). Zudem entwickeln Patienten häufig Fieber, periphere Ödeme, Übelkeit und Erbrechen, Asthenie / Fatigue sowie ein andauerndes Völlegefühl (30). Die Symptomatik von extrahepatischen Metastasen richtet sich nach dem befallenen Organ.

Zahlreiche Patienten stellen sich erstmalig in einem bereits fortgeschrittenen Stadium mit der Kombination aus Oberbauchschmerzen, einem tastbaren Tumor unter dem Rippenbogen und Gewichtsverlust vor (29). Zu den häufigen und belastenden Symptomen zählen Schmerzen, Fatigue, Kachexie und Gelbsucht. Das Endstadium der Erkrankung ist bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose vor allem durch die Dekompensation der Leberfunktion gekennzeichnet. Patienten entwickeln Aszites, Varizen mit einhergehender Rupturgefahr, periphere Ödeme und eine hepatische Enzephalopathie (31).

Die begleitende Leberzirrhose erschwert eine systemische Therapie durch Folgeerscheinungen wie z. B. eine Leberinsuffizienz, einhergehend mit einer reduzierten Entgiftungsfunktion, aber auch der allgemein verminderten Stoffwechsellistung, Blutungen aus Varizen, Koagulopathien bzw. hämostatischen Problemen. Somit schränkt die Grunderkrankung der Leber die systemischen Behandlungsalternativen der malignen Erkrankung ein. Bei viraler HCC-Genese kommt zusätzlich die Beherrschung des infektiösen Geschehens als weiterer komplizierender Faktor hinzu. Leberkarzinompatienten sind teilweise schwer krank und viele von ihnen befinden sich in einem höheren Lebensalter (9).

Stadieneinteilung und Verlauf der Erkrankung

Im Gegensatz zu der in der Onkologie der soliden Tumoren gängigen Tumor-Lymphknoten-Metastasen- (Tumor-Node-Metastasis, TNM) Klassifikation wird bei der Klassifikation des

HCC überwiegend die BCLC-Klassifikation zur Messung des Schweregrades der Tumorerkrankung verwendet (32) (siehe Abbildung 2). Diese ist sowohl von europäischen als auch von US-amerikanischen Leitlinien empfohlen (27, 28, 33). Zusätzlich existieren weitere Staging-Systeme wie der Okuda-Score, die Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)-Klassifikation und der Japan Integrated Staging (JIS)-Score (34–36).

Neben der Klassifikation des Tumorgeschehens muss bei Patienten mit begleitender Leberzirrhose die Leberfunktion bewertet und kontrolliert werden. Hierzu dient u.a. der Child-Pugh-Score (37, 38). Er ist ein Instrument zur Stadieneinteilung der Leberfunktion, besonders bei Leberzirrhose, und wird in der Klassifikation nach BCLC berücksichtigt (32). Für den Child-Pugh-Score wird jedem der fünf Kriterien Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, International Normalized Ratio (INR), Aszites im Ultraschall und hepatische Enzephalopathie ein Punktwert zwischen 1 und 3 zugewiesen, abhängig von deren Wert bzw. Grad. Die einzelnen Punkte werden zu einem Summenwert zwischen 5 und 15 aufsummiert. Eine niedrige Punktezahl von 5 bis 6 bedeutet dabei ein frühes Stadium der Leberzirrhose, das mit den besten Überlebensraten einhergeht. Je höher die Gesamtpunktzahl ist, desto später das Stadium und desto schlechter die Überlebensrate von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Da eine Zirrhose und die resultierende eingeschränkte Leberfunktion wesentlich die Therapiefähigkeit der Patienten beeinflusst, muss für eine prognostisch relevante Klassifikation des HCC neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion berücksichtigt werden (5, 27, 28). Die BCLC-Klassifikation integriert als einziges HCC-Staging-System Tumorstadium (Größe und Anzahl der Tumorherde und Vorliegen von Gefäßinvasionen oder Metastasen), Leberfunktion (portale Hypertension, Bilirubin und Child-Pugh-Score) und Allgemeinzustand anhand des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), woraus sich Aussagen in Hinblick auf Prognose und Therapieempfehlung ableiten (32). In der European Association for the Study of the Liver (EASL)-Leitlinie von 2018 wird eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Klassifikation beschrieben, die aktuell empfohlen wird (28). Diese sieht eine Einteilung der BCLC-Stadien 0 bis D vor (siehe Abbildung 2).

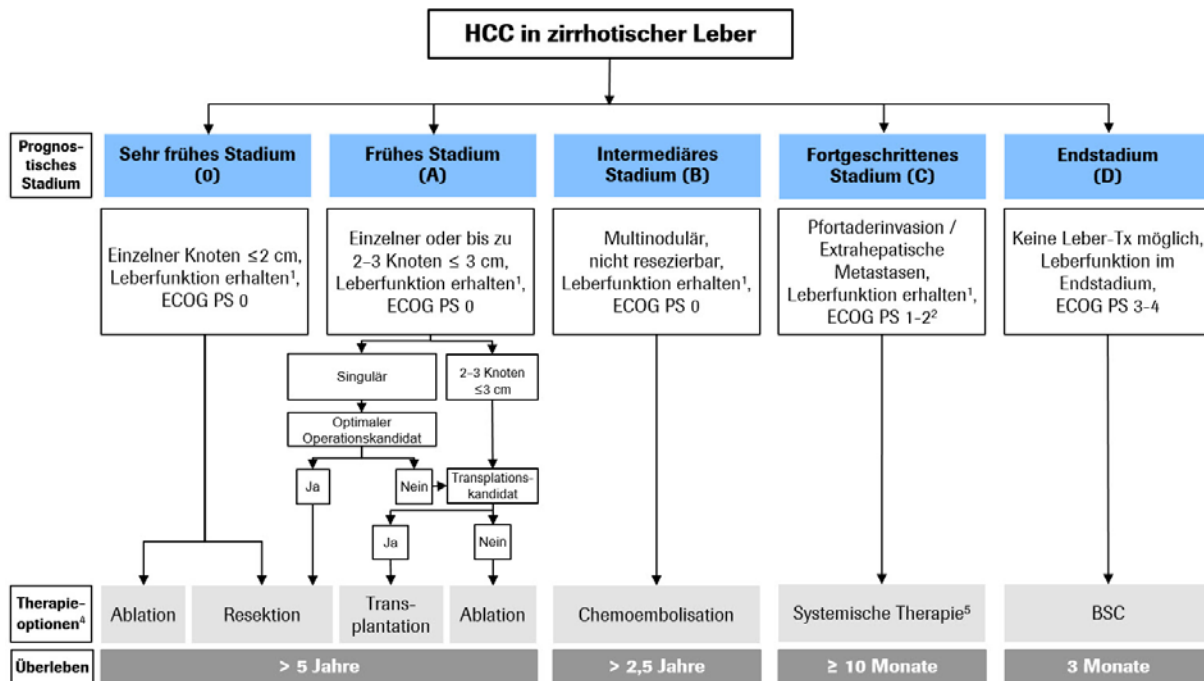


Abbildung 2: Modifizierte BCLC-Klassifikation und Therapieempfehlungen nach (28)

1: Child-Pugh Stadium A ohne Aszites; 2: Vom Prüfartz als tumorbedingt eingestufte Einschränkung des Allgemeinzustandes; 3: Einstufung aufgrund einer multiparametrischen Evaluation unter Einschluss der Leberfunktion, des Pfortaderdrucks, der Menge an funktionalem Restparenchym und der Eignung für einen laparoskopischen Eingriff; 4: Aufgrund der „Stage Mitigation Strategy“, in der eine für ein anderes Stadium empfohlene Therapie in der 1L eingesetzt wird; 5: Zum Zeitpunkt der Publikation der EASL-Leitlinie Sorafenib in der Erst- und Regorafenib in der Zweitlinie; Tx: Transplantation

Die Prognose wird maßgeblich durch die Tumoreigenschaften (Größe und Anzahl der Primärtumore, Gefäßinfiltration, Vorhandensein von lokoregionären und Fernmetastasen), die Leberfunktion anhand des Child-Pugh-Scores, den körperlichem Leistungszustand anhand des ECOG-PS sowie den Therapieeffekt auf die Lebenserwartung beeinflusst (28). Die Ätiologie der Leberzirrhose ist kein unabhängiger Faktor für die Prognose (28, 39), wohingegen ein erhöhter AFP-Wert mit einer schlechteren Prognose einhergeht (28, 40).

Therapie

Die Behandlung eines Patienten mit HCC orientiert sich am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand und berücksichtigt sowohl lokoregionäre als auch medikamentöse (systemische) Therapien. Da die überwiegende Anzahl der HCC-Erkrankungen mit einer Leberzirrhose vergesellschaftet ist, muss neben der Tumorerkrankung auch die chronische Lebererkrankung behandelt werden. Unabhängig vom Tumorgeschehen geht schon die Leberzirrhose als eigenständige Erkrankung mit einer schlechten Prognose auf das Überleben von betroffenen Patienten einher. Wesentliche Todesursachen bei Patienten mit Leberzirrhose sind Funktionsverlust des Restparenchyms (Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF), der Pfortaderhochdruck mit Ausbildung von rupturgefährdeten Ösophagusvarizen sowie bakterielle Infektionen (41–43).

Laut BCLC-Klassifikation und ESMO-/EASL-Leitlinie sind im sehr frühen Stadium 0 und im frühen Stadium A eine Resektion, eine Lebertransplantation oder eine perkutane Ethanolinjektion beziehungsweise eine Radiofrequenz-Ablation (RFA) therapeutische Optionen (27, 28, 32) (siehe Abbildung 2). Die Leitlinie der ESMO empfiehlt in diesen Stadien in bestimmten Fällen auch andere lokoregionäre Verfahren wie stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT) (27). Das mediane Überleben unter den empfohlenen Therapiemöglichkeiten beträgt in den BCLC-Stadien 0 und A ca. fünf Jahre und sinkt mit fortschreitendem BCLC-Stadium (28).

Im BCLC-Stadium B beträgt das mediane Überleben noch zwischen 18 Monaten bei unbehandelten Patienten und 40 Monaten bei ausgewählten Patienten mit günstigem prognostischem Profil und „State of the Art“-Behandlung (44–46), im BCLC-Stadium C 6 – 8 Monate und im BCLC-Stadium D 3 – 4 Monate (28). Die Behandlung eines Patienten mit HCC im intermediären Stadium B, fortgeschrittenen Stadium C oder im Terminalstadium D erfolgt palliativ, das heißt eine Heilung des Patienten kann nicht mehr erreicht werden (siehe Abbildung 2). Ein wesentliches Ziel der palliativen Therapie des HCC besteht daher in der Kontrolle des Tumorwachstums unter Erhalt der Lebensqualität und Restfunktion der Leber, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern.

Im Stadium B wird als lokoregionäre Therapie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder, soweit angezeigt, eine Lebertransplantation empfohlen (27, 28). Die Indikation zur TACE ist gemäß deutschen Leitlinien stets eine individuelle Entscheidung (5). Im Sinne des Konzeptes der „Treatment Stage Migration“ sollten Patienten, die für eine TACE nicht (mehr) geeignet sind, die nächstbeste Behandlung innerhalb des gleichen oder des nächsten BCLC-Stadiums erhalten. Für Patienten im BCLC-Stadium B ist dies die systemische Therapie. Die systemische Therapie ist somit auch für die BCLC-Stadium B Patienten empfohlen, bei denen eine TACE-Behandlung als nicht (mehr) erfolgreich erachtet wird. Patienten, die weder mittels TACE, noch mittels systemischer Therapie behandelt werden können, können für eine SIRT evaluiert werden (47).

HCC zählen zu Chemotherapie-resistenten Tumoren (28). Im fortgeschrittenen BCLC-Stadium C ist in einigen Leitlinien bisher noch die systemische Behandlung mit Sorafenib (5) oder als weitere Option Lenvatinib die empfohlene Erstlinientherapie (28); ESMO und NCCN dagegen empfehlen bereits gleichwertig die Behandlung mit Atezo + Bev (33, 47), und die Aufnahme in die deutsche S3-Leitlinie ist nach Abschluss der derzeit stattfindenden Überarbeitung (geplant für Anfang 2021) ebenfalls wahrscheinlich. Bei Kontraindikationen empfehlen die europäischen Leitlinien die Therapie mit Nivolumab, welches in dieser Indikation nicht in Deutschland zugelassen ist (47). Daneben wurden in den letzten zehn Jahren mehrere randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC durchgeführt, in denen jedoch kein getestetes Regime (Sorafenib-Kombinationen oder andere Tyrosinkinaseinhibitoren [TKI]) eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie mit Sorafenib demonstrieren konnte (48–58). Für die Zweitlinienbehandlung nennen die europäischen Leitlinien Regorafenib als Standardtherapie sowie Cabozantinib und

Ramucirumab (bei AFP-Wert ≥ 400 ng/ml) als weitere Therapieoptionen (27, 28, 47). Am 15.05.2016 wurde jedoch die Standardtherapie in der Zweitlinie Regorafenib, in Deutschland vom Markt genommen und nicht wiedereingeführt, so dass es nicht für eine regelhafte Versorgung von Patienten in Deutschland zur Verfügung steht (59).

Patienten im Stadium D sind nicht mehr für eine antineoplastische Therapie geeignet, sondern erhalten eine symptomatische Therapie im Sinne von BSC (5, 27, 28, 33).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Zielpopulation umfasst daher Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Dies entspricht Child-Pugh A und Child-Pugh B Patienten in BCLC-Stadium B und C. Die Behandlung der Patienten im intermediären Stadium B und fortgeschrittenen Stadium C erfolgt palliativ, das heißt eine Heilung des Patienten kann nicht mehr erreicht werden (28). Ein wesentliches Ziel der palliativen Therapie des HCC besteht in der Kontrolle des Tumorwachstums unter Erhalt der Lebensqualität der Patienten sowie der Restfunktion der Leber, um das Gesamtüberleben zu verlängern, die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste primäre Lebertumor. In Deutschland tritt es im weltweiten Vergleich relativ selten auf, führt aber aufgrund der anhaltend schlechten Prognose zu fast 8.000 Todesfällen pro Jahr und zählt somit zu den häufigsten Krebstodesursachen (3). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei circa 70 Jahren für Männer und circa 72 Jahren für Frauen (60).

Das HCC ist eine aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Monaten zum Tod (13). Im frühen Stadium BCLC A stehen verschiedene kurative Therapieoptionen zur Verfügung; Patienten in den inkurablen BCLC-Stadien B und C können einige lokoregionäre und systemische Therapien mit lebensverlängernder Wirkung angeboten werden (5). Ziel der Behandlung stellt bei diesen Patienten eine effektive Palliation dar, die tumorbedingte Symptome reduzieren und die Lebensqualität erhalten soll. Die Reduktion oder Stabilisierung tumorbedingter Symptome wird durch die Wirksamkeit der Therapie, welche durch das Therapieansprechen und die daraus resultierende Zeit bis zum Progress sowie die Überlebenszeitverlängerung reflektiert wird, erreicht. Neben den genannten Therapiezielen

spielt bei der Therapieentscheidung für Arzt und Patient neben der Wirksamkeit auch die Verträglichkeit der Therapie eine entscheidende Rolle (5). In allen Punkten bleiben die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung des HCC unbefriedigend.

Derzeitige Behandlungsoptionen

HCC Patienten befinden sich bei Erstdiagnose zu 60 - 80 % bereits in einem intermediären oder fortgeschrittenen Stadium, in welchem lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen (10–12).

In diesem Stadium stehen derzeit die TKI Sorafenib und Lenvatinib als zugelassene Erstlinientherapien zur Verfügung. Einzig Sorafenib wird derzeit in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und gilt seit zehn Jahren als Therapiestandard (5).

In der Sorafenib-Zulassungsstudie betrug die objektive Ansprechrates lediglich 2 % und das mediane Gesamtüberleben konnte gegenüber BSC nur um 2,8 Monate verlängert werden (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,55; 0,87]; $p < 0,001$) (61). Lenvatinib demonstrierte mit einem objektiven Ansprechen bei 18,8 % der Patienten und einem medianen Gesamtüberleben von 13,4 Monaten eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib und ist daraufhin im Jahr 2018 ebenfalls für die Erstlinienbehandlung des HCC zugelassen worden (61, 62). Nur wenige Patienten (<1 %) erreichten unter diesen bisher zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen eine Komplettremission (61, 62).

Die mäßige Wirksamkeit der aktuellen Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung wurde dabei mit einer signifikanten Toxizität erkauft: Die Gabe von Sorafenib und Lenvatinib war in der pivotalen Vergleichsstudie beider Wirkstoffe in 67 % respektive 75 % der Fälle mit höhergradigen Nebenwirkungen (\geq Grad 3) sowie in 43 % respektive 30 % der Fälle mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert (62). Zu den häufigsten Nebenwirkungen aller Grade zählen das für Patienten besonders belastende Hand-Fuß-Syndrom (HFS oder palmar-plantare Erythrodysesthesie, PPE), Durchfall, Bluthochdruck, Appetitverminderung, Fatigue und Alopezie unter Sorafenib-Therapie sowie Bluthochdruck, Durchfall, Appetitverminderung, Gewichtsabnahme, Fatigue und PPE unter Lenvatinib-Therapie (62, 63). Daraus resultierten bei einem Drittel der Patienten sowohl unter Sorafenib als auch unter Lenvatinib Dosisreduktionen und bei knapp einem Zehntel der Patienten musste die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ganz abgebrochen werden (62). Nicht zuletzt infolge der Toxizität nahm unter beiden Therapien die Lebensqualität der Patienten deutlich ab (62).

Die in Anbetracht der Wirksamkeit insgesamt suboptimale Verträglichkeit wurde auch in diversen weiteren klinischen Studien bestätigt. Unter anderem wurde einigen Wirkstoffen in RCT gegen Sorafenib ein günstigeres Verträglichkeitsprofil attestiert (52, 58); da aber die Wirksamkeit, wie erwähnt, nicht oder nicht nennenswert besser war, kam es in keinem Fall zu einer Zulassung oder weiteren klinischen Prüfung dieser Arzneimittel.

Die Therapie mit Sorafenib wird – im Gegensatz zu intravenösen Schemata – vom Patienten selbst gesteuert. Vor diesem Hintergrund ist eine potenzielle unkontrollierte Dosisreduktion zu bedenken, die zur mäßigen Wirksamkeit beitragen kann (64). Es gibt zur Frage der

Therapieadhärenz von Sorafenib nur relativ wenige klinische Studien; diese legen aber nahe, dass eine intensive proaktive Pharmakovigilanz-Intervention in Form einer Betreuung durch Pharmazeuten die Wirksamkeit beeinflusst und zudem auch noch Nebenwirkungen aufdeckt, die nicht Bestandteil der Fachinformation sind (65, 66).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurden seit 2013 mehrere randomisierte, kontrollierte Phase III-Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit weiterer Wirkstoffe gegenüber Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom getestet wurde. Dabei kamen die Wirkstoffe Sunitinib (SUN) (51), Brivanib (BRISK-FL) (67), Linifanib (LIGHT) (50), die Kombination von Sorafenib mit Erlotinib (SEARCH) (68), sowie zuletzt Lenvatinib (62) zur Anwendung. Keine dieser Studien konnte eine Überlegenheit gegenüber Sorafenib in Bezug auf die Wirksamkeit zeigen (48), und die Verträglichkeit war bei Sunitinib (51), Linifanib (50), und der Kombination mit Erlotinib (68) schlechter als unter Sorafenib. Lenvatinib war der einzige Wirkstoff, bei dem eine Nichtunterlegenheitshypothese bestätigt werden konnte (62).

Eine ganze Reihe weiterer TKI bzw. Kombinationen mit Sorafenib scheiterten bereits in der Phase I oder II, was den hohen therapeutischen Bedarf beim fortgeschrittenen HCC unterstreicht.

Die mit der überwiegenden Zahl der HCC-Erkrankungen vergesellschaftete Leberzirrhose erschwert zusätzlich eine systemische Therapie durch Folgeerscheinungen. Dazu gehören die Leberinsuffizienz, einhergehend mit einer reduzierten Entgiftungsfunktion aber auch der allgemein verminderten Stoffwechsellistung, Blutungen aus Varizen, Koagulopathien bzw. hämodynamischen Problemen. Somit schränkt schon allein die Grunderkrankung der Leber die systemischen Behandlungsalternativen der malignen Erkrankung ein. Die Behandlung mit Sorafenib führte bei einem Teil der Patienten zur weiteren Verschlechterung der Leberfunktion (69). Die Hepatotoxizität von Sorafenib, die auch für einige andere TKI beschrieben wurde (70), ist bezüglich ihres Mechanismus noch nicht restlos aufgeklärt (71), aber präklinisch und klinisch gut dokumentiert (72, 73). Dieser Effekt ist im Zusammenhang mit der Behandlung des HCC wegen der ohnehin regelmäßig eingeschränkten Leberfunktion nicht nur unerwünscht, sondern kann in Form des ACLF akut lebensbedrohlich sein (73).

Die Einführung der Krebsimmuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren hat in vielen onkologischen Indikationen für eine deutliche und nachhaltige Verbesserung der Therapielandschaft gesorgt. Es gibt allerdings auch einige wichtige Tumorerkrankungen, bei denen dieser Wirkmechanismus zumindest in der Monotherapie gescheitert ist; zu diesen Erkrankungen zählt neben z. B. dem kleinzelligen Lungenkarzinom (74, 75) und dem Ovarialkarzinom (76–79) auch das HCC.

Erste Versuche, mit Immuntherapeutika die Erst- und Zweitlinientherapie des HCC zu verbessern, sind gescheitert. In der Phase III-Studie CheckMate-459 zur Erstlinientherapie mit Nivolumab wurde als primärer Endpunkt das Gesamtüberleben bei PD-L1-unselektierten HCC-Patienten im Vergleich mit Sorafenib untersucht. Im Juni 2019 wurde bekanntgegeben, dass in der Studie der primäre Endpunkt Gesamtüberleben nicht erreicht werden konnte (80). Das

mediane Gesamtüberleben (Overall survival, OS) betrug unter Nivolumab-Monotherapie 16,4 Monate (Sorafenib: 14,7 Monate; $p = 0,0752$), und auch im progressionsfreiem Überleben (Progression-free survival, PFS) fand sich kein nennenswerter Unterschied. Interessanterweise stand das Outcome in beiden Studienarmen in keinerlei Zusammenhang mit der PD-L1-Expression (81).

In der Zweitlinientherapie konnte für Pembrolizumab in der Phase-III-Studie KEYNOTE-240 gegenüber BSC ebenfalls der koprimary Endpunkt von OS und PFS nicht erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Prüfarm 13,9 und im Kontrollarm 10,6 Monate (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,61; 1,00]), das PFS unterschied sich mit median 3,0 vs. 2,8 Monaten praktisch nicht (82). Informationen zur PD-L1-Expression oder einem eventuellen prädiktiven Einfluss derselben finden sich in den öffentlich zugänglichen Quellen zu dieser Studie nicht (82, 83).

Inwieweit das schlechte Ansprechen auf die Immun-Monotherapie mit einer generell eher niedrigen Expression des PD-L1 beim HCC zu tun hat, lässt sich derzeit in Ermangelung klinischer Daten noch nicht zuverlässig beurteilen. In der Studie CheckMate-459 waren lediglich 19,1 % der Patienten positiv (81), in einer großen Metaanalyse an 2.979 Patienten mit kurativ intendierter Resektion fanden sich bei Hochexprimierern/ Patienten mit positiver Expression außerordentlich variable Expressionsraten zwischen 17 % und 83 % (84).

Im Allgemeinen ist die prädiktive Aussagekraft des PD-L1-Status im Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie mit anti-PD-(L)1-Antikörpern stark von der Entität des Tumors abhängig. In der Gesamtschau über alle Entitäten ist eine prädiktive Aussagekraft sicher vorhanden, allerdings in den meisten Indikationen nicht geeignet, um eine – positive oder negative – Therapieentscheidung zu rechtfertigen (85). Beim HCC wird die Situation durch die begrenzte Verfügbarkeit von Gewebe, das für die PD-L1-Testung geeignet ist, sowie weitere Faktoren zusätzlich kompliziert. Hierfür sind mehrere Gründe zu nennen:

- Bei Patienten mit HCC-typischen Grunderkrankungen (Leberzirrhose, chronische Hepatitis B und Steatohepatitis) und einem hepatischen Herdbefund soll nach nationalen und internationalen Leitlinien die Artdiagnose eines HCC ausschließlich mit bildgebenden Verfahren anhand des typischen Befundes einer arteriellen Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr (in der Sonografie, Computer- oder Magnetresonanztomografie) gestellt werden. Die Entnahme einer Biopsie ist nur dann statthaft, wenn sich aus dem Befund therapeutische Konsequenzen ergeben (5), was beim fortgeschrittenen HCC häufig nicht der Fall ist.
- Auch das bei einer Biopsie entnommene Gewebe ist nicht in jedem Fall für eine PD-L1-Testung geeignet. Zum Beispiel wird bei der speziell in den letzten Jahren häufig eingesetzten Feinnadelbiopsie weniger Gewebe gewonnen als bei der klassischen Stanze, sodass teilweise keine immunhistochemische (IHC)-Testung mit diagnostischen anti-PD-L1-Antikörpern möglich ist oder die Testverfahren nicht validiert sind (86, 87).

- Auch wenn auswertbares Gewebe vorliegt, ist die Expression des PD-L1 in Geweben von HCC sehr variabel und insgesamt wohl weniger stark ausgeprägt als bei anderen Entitäten (81, 84). Es gibt bislang auch für das HCC noch keine publizierten Ergebnisse zum systematischen Vergleich der verschiedenen Assays, wie sie etwa beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) mit dem „Blueprint-Projekt“ vorgenommen werden (88).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Indikationsgebiet HCC die Verfügbarkeit von für eine IHC-Testung geeignetem Gewebe in der klinischen Realität begrenzt ist. Stehen auswertbare Gewebeproben zur Verfügung, ist die Wahrscheinlichkeit für eine positive PD-L1-Expression eher gering. Des Weiteren findet sich in der diesbezüglich bislang einzigen zu dieser Frage verwertbaren Studie (CheckMate-459) kein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen der PD-L1-Expression im Tumor und der Wirksamkeit der Checkpointblockade (81).

Aufgrund dieser Rahmenbedingungen war nicht bei allen Patienten der Studie IMbrave150 für die PD-L1-Testung geeignetes Gewebe verfügbar.

Die Baselinecharakteristika (siehe Modul 4A des vorliegenden Dossiers) zeigen, dass nur bei einem Teil der Patienten der PD-L1-Status bestimmt werden konnte und bei den Patienten, bei denen dies möglich ist, die Expression eher gering ausfällt.

Auf Basis dieser Daten der 36,3 % Patienten mit verfügbarem PD-L1 Status sind keine validen Auswertungen zur Bestimmung der prädiktiven Aussagekraft des PD-L1- Expressionsstatus möglich. Die im Modul 4A gezeigten Auswertungen der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression zeigten Ergebnisse, die sich insgesamt nicht im Sinne eines prädiktiven Einflusses der PD-L1-Expression auf das Ansprechen oder das Gesamtüberleben interpretieren lassen.

In der Gesamtschau sind die derzeit verfügbaren Optionen für die Erstlinientherapie des HCC sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit (vor allem das für die Palliation wichtige Therapieansprechen und das mediane Gesamtüberleben von etwas mehr als einem Jahr) als auch in Bezug auf die Verträglichkeit und die Erhaltung der Lebensqualität weiterhin unbefriedigend und der Bedarf für innovative Therapieansätze ist entsprechend hoch.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombination aus Atezolizumab & Bevacizumab

Die Versuche, die aktuell verfügbaren unbefriedigenden Therapieoptionen in der Erstlinientherapie durch TKI-Kombinationstherapien oder Krebsimmunmonotherapien zu ersetzen, sind bislang fehlgeschlagen. Eine weitere Möglichkeit ist die Strategie, therapeutische Konzepte auf mehrere Wirkmechanismen zu stützen. Ziel ist, Patienten mit HCC eine wirksamere Therapieoption anzubieten, die gut verträglich ist und die Lebensqualität in der palliativen Behandlungssituation möglichst lange erhalten könnte.

In die multizentrische, randomisierte Phase III-Studie IMbrave150 wurden 501 erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht-resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie gegen die Erkrankung erhalten hatten (89, 90). Im Verhältnis 2:1 wurden die Patienten entweder mit Atezolizumab und Bevacizumab (im Folgenden Atezo + Bev) oder mit Sorafenib behandelt. Erste Ergebnisse der Studie, die 2019 auf dem ESMO Asia-Kongress präsentiert wurden (89), zeigten: Hinsichtlich der ko-primären Endpunkte – dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben – war die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab dem aktuellen Therapiestandard Sorafenib signifikant überlegen. So reduzierte die Behandlung mit Atezo + Bev das Mortalitätsrisiko gegenüber Sorafenib signifikant um 42 % (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,79], p-Wert = 0,0006). Während die Patienten im Sorafenib-Arm im Median 13,2 Monate überlebten, war der Median unter Atezo + Bev zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Auch das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod war unter der Kombination aus Atezo + Bev signifikant um mehr als 40 % reduziert (medianes PFS: 6,8 Monate vs. 4,3 Monate unter Sorafenib; HR [95 %-KI]: 0,59 [0,47; 0,76], p-Wert < 0,0001). Die Behandlung mit Atezo + Bev war auch in Hinblick auf die Lebensqualität deutlich überlegen. Unter Atezo + Bev berichteten die Patienten erst nach einem Median von 11,2 Monaten von einer reduzierten Lebensqualität – demgegenüber trat die Verschlechterung der Lebensqualität im Sorafenib-Arm bereits im Median nach 3,6 Monaten auf (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,46, 0,85]) (90). Die Behandlung mit Atezo + Bev entsprach in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit den bekannten Profilen der Einzelsubstanzen – es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Im Vergleich zum gut bekannten Verträglichkeitsprofil der TKI mit einigen für den Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen (z. B. Diarrhoe oder Hand-Fuß-Syndrom) stellte sich die Verträglichkeit der Kombination Atezo + Bev trotz der Verabreichung zweier aktiver Wirkstoffe insgesamt als günstig dar.

Von europäischen sowie internationalen Fachgesellschaften werden die Ergebnisse der IMbrave150 als bahnbrechend angesehen und haben infolge dessen zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren („Priority Review“) in den United States of America (USA) geführt (Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration [FDA] am 29.05.2020) (91). Das IMbrave150-Regime stellt den neuen Goldstandard in der Erstlinienbehandlung des HCC dar. Dies wird auch durch die rasche Aufnahme in die Therapieempfehlungen der Leitlinien bestätigt: Bereits mit der Version 1.2020 vom 23.03.2020 – d. h. bereits vor Vollpublikation der Ergebnisse und 2 Monate vor der Zulassung durch die FDA – wurde die Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab als präferiertes Regime in die Leitlinie des NCCN (33) und der ESMO (47) aufgenommen.

Mit der erfolgten Zulassung am 27.10.2020 ist nun davon auszugehen, dass sich das IMbrave150-Schema auch in der Europäischen Union (EU) rasch als neuer Therapiestandard etablieren wird.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

„Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).“ (92).

Derzeit liegen in Deutschland bundesweit keine epidemiologischen Daten zum hepatozellulären Karzinom (International Classification of Diseases [ICD]-10 C22.0) für nicht resezierbare Patienten im fortgeschrittenen Stadium vor. Folglich beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Leberkarzinom (ICD-10 C22) insgesamt.

Zur besseren Lesbarkeit wurden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet.

Prävalenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22)

In Deutschland lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurückliegt) im Jahr 2016 für Leberkarzinome (ICD-10 C22) bei 13.349 Patienten (3.602 Frauen und 9.747 Männern) (93) (siehe Tabelle 3-1; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre).

Die Altersgruppen der 65 – 74-Jährigen und der über 75-Jährigen weisen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Leberkarzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Bei Frauen ist von 2014 bis 2016 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) für die Jahre 2014 – 2016 (93)

	2014		2015		2016	
Prävalenz (Fallzahlen)						
Altersgruppen	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	169	247	170	243	168	238
45 – 54	310	722	321	664	325	670
55 – 64	639	2.297	674	2.238	695	2.201
65 – 74	941	3.439	956	3.346	957	3.227
75 +	1.353	3.209	1.439	3.307	1.457	3.411
5-Jahres-prävalenz	3.412	9.914	3.560	9.798	3.602	9.747
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, www.krebsdaten.de/abfrage Datenstand: 17.12.2019						

Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22)

Die durchschnittliche Veränderung der altersstandardisierten Inzidenzrate der letzten 10 verfügbaren Jahre zeigt eine jährliche Zunahme von rund 1,0 % bei den Frauen und 0,7 % bei den Männern (3). Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) Neuerkrankungen bei 3.100 Frauen und 6.400 Männern (3).

Im Jahr 2016 wurden vom RKI 2.753 neuerkrankte Frauen und 6.216 neuerkrankte Männer gezählt (siehe Tabelle 3-2) (94).

Ab dem 45. Lebensjahr nimmt die Zahl der Neuerkrankungsfälle stark zu und fällt erst ab dem 80. Lebensjahr wieder ab. Insgesamt sind Männer 2,5- bis 3-fach so häufig betroffen wie Frauen (9,8 vs. 3,5 pro 100.000 Personen).

In Abbildung 3 ist die Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz absolut und als Rate pro 100.000 von 2010 – 2016 dargestellt.

Tabelle 3-2: Jährliche Neuerkrankungen (Inzidenz) mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) in Deutschland, nach Altersgruppe und Geschlecht in den letzten drei verfügbaren Jahren 2014 – 2016 (94)

	2014		2015		2016	
Inzidenz (Fallzahlen)						
Altersgruppen	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	85	107	77	99	74	98
45 – 54	187	441	190	358	181	407
55 – 64	412	1.442	417	1.266	440	1.313
65 – 74	738	2.267	679	2.019	689	1.945

	2014		2015		2016	
Inzidenz (Fallzahlen)						
Altersgruppen	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
75 +	1.331	2.367	1.517	2.369	1.369	2.453
Inzidenz – Gesamt	2.753	6.624	2.880	6.111	2.753	6.216
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, www.krebsdaten.de/abfrage Datenstand (letzte Aktualisierung): 17.12.2019						

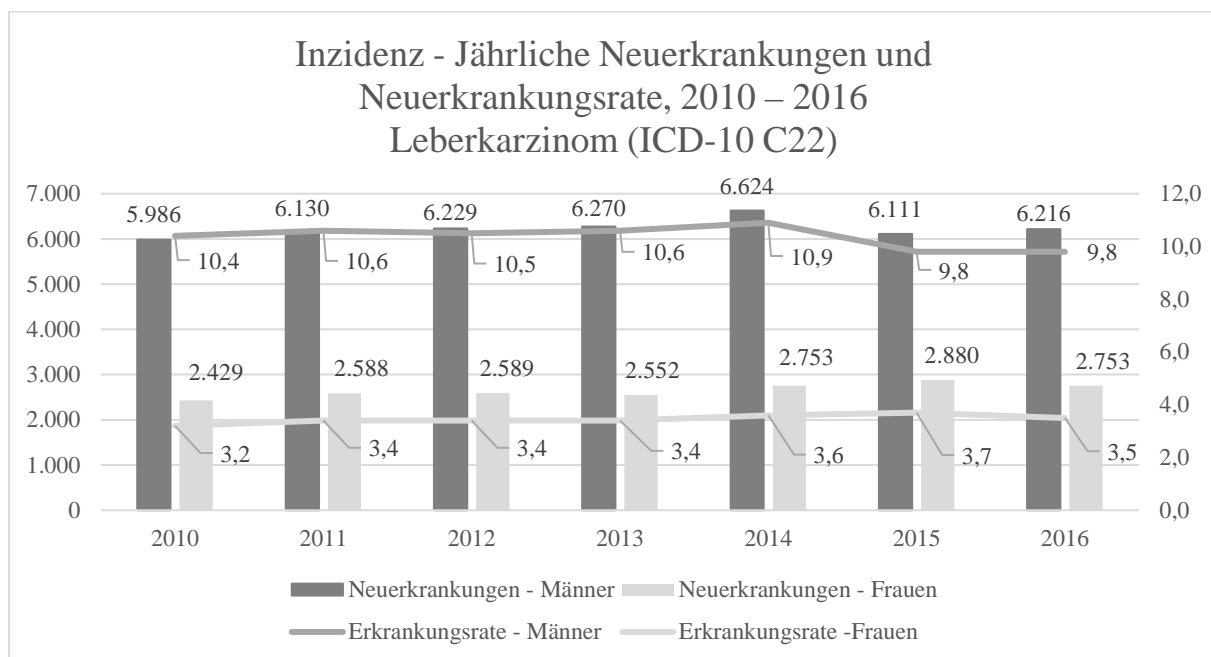


Abbildung 3: Inzidenz - Anzahl jährliche Neuerkrankungen und Neuerkrankungsrate (pro 100.000 Personen) nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2010 – 2016 (94, 95)

Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC“

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Atezolizumab liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Für das fortgeschrittene oder nicht resezierbare, also inoperable HCC gibt es keine gesonderten Angaben zu Prävalenz und Inzidenz. Eine Darstellung der Patientenpopulation für die Jahre bis 2025 macht eine Prognose notwendig. Es wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt.

Die Bewertung der möglichen Modellansätze ist wie folgt: Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab abzuschätzen, da die Krebsregisterdaten in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf enthalten. Sie umfassen daher auch Patienten in früheren Stadien oder vorbehandelte Patienten mit einer unbekanntem Anzahl an Therapielinien. Prävalenzdaten würden daher die Patientenzahl im Anwendungsgebiet von

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab überschätzen. Eine Modellierung über Prävalenz ist damit nicht geeignet. Krankheitsspezifische Sterberaten eignen sich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Lebenserwartung. Für fortgeschrittene, inoperable HCC Patienten liegen bundesweit keine gesonderten Sterberaten vor. Zudem werden neu verfügbare Therapien nicht adäquat in den bislang verfügbaren Mortalitätsdaten erfasst (die aktuellen Auswertungen der Todesursachen des statistischen Bundesamtes reichen nur bis 2017). Mortalitätsdaten eignen sich daher nicht zur Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet.

Die Inzidenz umfasst alle neu diagnostizierten Patienten eines Jahres. Diese Patienten haben noch keine Therapie erhalten und können für eine Erstlinientherapie in Frage kommen. Der Anteil der neu diagnostizierten Patienten in den relevanten Stadien kann so möglichst exakt bestimmt werden. Zur Bestimmung der Patienten, die inoperabel und in einem fortgeschrittenen Stadium sind, müssen die entsprechenden Daten evidenz-basiert aus der Literatur abgeleitet werden. Für die Berechnung der Zielpopulation werden deshalb alle Angaben basierend auf der Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) abgeleitet.

Bei diesem Ansatz sind jedoch solche Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in höhere Stadien erleiden, nicht berücksichtigt. Um einer Unterschätzung der Zielpopulation durch ein reines Inzidenzmodell entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression aufweisen, hinzugerechnet.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

- Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist.
- Es wird angenommen, dass alle Patienten eine leitliniengerechte Erstbehandlung bekommen haben. Dies umfasst sowohl Patienten mit Neuerkrankung sowie solche Patienten aus vorherigen Jahren, deren Krankheit progredient verlief (in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium).
- Alle Berechnungen wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten Patientenzahlen der Frauen und Männer nicht immer exakt zur Gesamtzahl auf.

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.

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Der BCLC-Klassifikation (siehe Abschnitt 3.2.1) folgend, setzt sich die Zielpopulation im Anwendungsgebiet zusammen aus:

- HCC-Patienten im **BCLC-Stadium B**, die für eine lokoregionäre Therapie ungeeignet sind und deshalb für eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommen.
- HCC-Patienten im **BCLC-Stadium C**, die für eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommen.
- HCC-Patienten aus **früheren Stadien (BCLC-Stadium 0, A oder B)**, die nach kurativer / lokoregionärer Erstbehandlung eine **Krankheitsprogression** in fortgeschrittene Stadien durchlaufen haben und danach für eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommen.

Die einzelnen Berechnungsschritte im epidemiologischen Modell sind in Tabelle 3-3 beschrieben. Der Ablauf des epidemiologischen Modells ist in Abbildung 4: dargestellt.

Die detaillierte Berechnung anhand des Modells ist als Excel Datei hinterlegt (96).

Tabelle 3-3: Herleitung und Berechnung der Zielpopulation mittels des epidemiologischen Modells

Nr.	Berechnung
(1)	Berechnung der Neuerkrankungen an Leberkarzinom (ICD-10 C22)
(2)	Berechnung des Anteils (%) der Patienten mit HCC (ICD-10 C22.0) an allen Patienten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22)
(3)	Berechnung der Anteile (%) der HCC-Patienten nach BCLC-Stadien, sowie des Anteils (%) der Patienten, die in den jeweiligen Stadien für eine systemische Therapie in Frage kommen
(3a)	Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium B – Anteil von 2
(3b)	Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten inoperablem HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen – Anteil von (3a)
(3c)	Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium C – Anteil von (2)
(3d)	Gesamter Anteil neu diagnostizierter inoperabler, fortgeschrittener HCC-Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (3b+3c)
(4)	Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten, die bei Erstdiagnose ein sehr frühes oder frühes Stadium (BCLC 0, A) aufweisen und nach der Erstbehandlung (Resektion oder Radiofrequenz-Ablation) eine Krankheitsprogression in fortgeschrittene Stadien (lokal / regional oder Fernmetastasen) aufweisen, sowie des Anteils der HCC-Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen
(4a)	Berechnung der mittleren Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) über die letzten 10 Jahre
(4b)	Berechnung des Anteils (%) der Patienten mit HCC (ICD-10 C22.0) an Patienten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) bezogen auf die mittlere Inzidenz der letzten 10 Jahre
(4c)	Berechnung des Anteils (%) der diagnostizierten HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A
(4d)	Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A, mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung

Nr.	Berechnung
(4e)	Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A, die nach Krankheitsprogression für eine systemische Therapie in Frage kommen
(4f)	Berechnung des Anteils (%) der diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium B
(4g)	Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen.
(4h)	Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B mit Krankheitsprogression nach lokoregionärer Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen
(4i)	Gesamter Anteil der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A und B, die nach Erstbehandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben und die für eine systemische Therapie in Frage kommen (4e) + (4h)
(5)	Gesamte Zielpopulation: HCC-Patienten, die für eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommen (3d) + (4i)
(6)	Berücksichtigung des Anteils (%) der HCC-Patienten mit Child-Pugh A und Child-Pugh B
Teil- oder Gesamtsummen sind fett dargestellt	

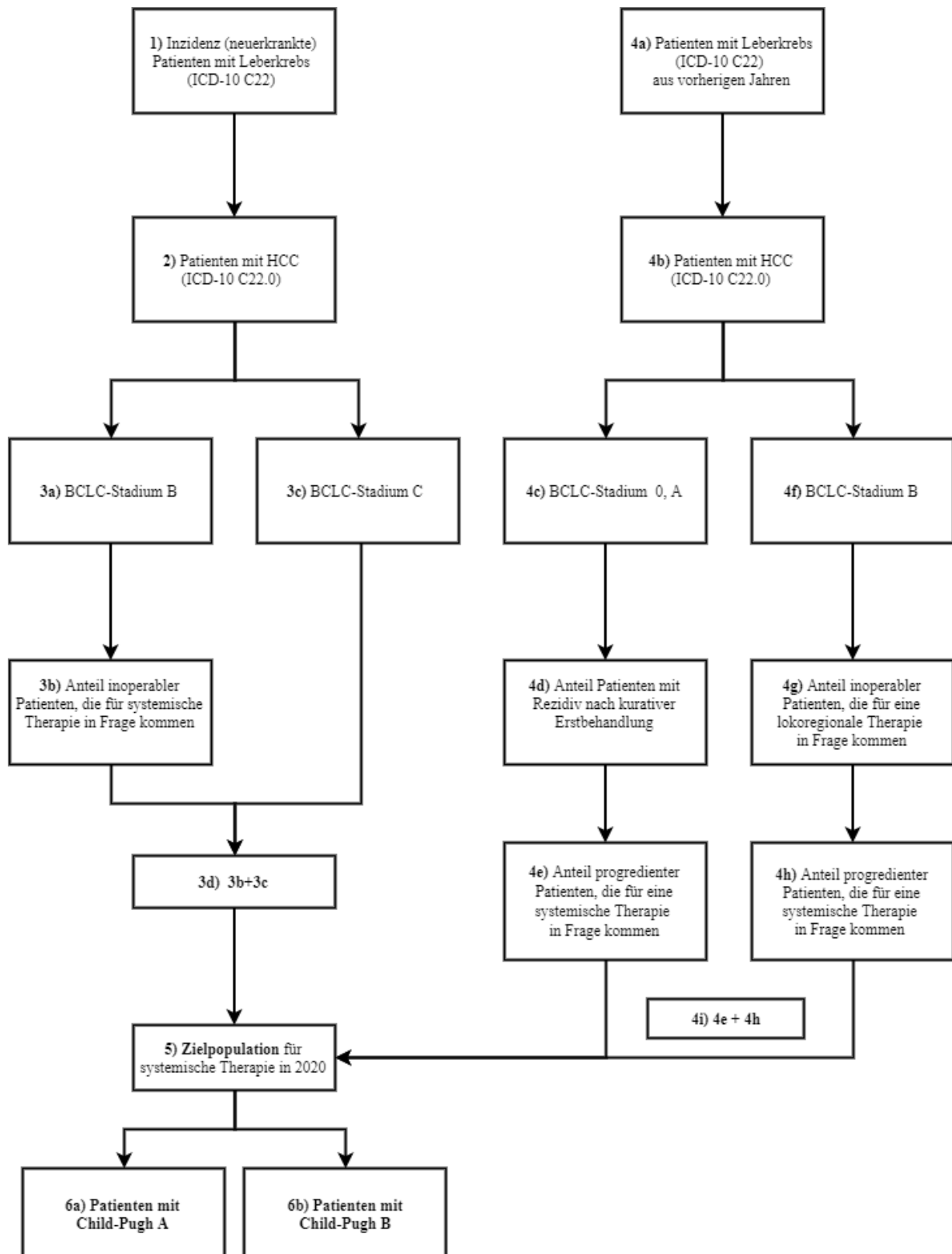


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Ad (1) Berechnung der Neuerkrankungen an Leberkarzinom (ICD-10 C22)

Die aktuell verfügbaren Daten zu Neuerkrankungen (Inzidenz) des Leberkarzinoms reichen nur bis zum Kalenderjahr 2016 und mussten daher sowohl für die Beschreibung des aktuellen Jahres 2020 wie auch für die weitere Prognose bis 2025 extrapoliert werden. Für die Prognose der neuerkrankten Patienten in 2020 in Deutschland wurde der Vorgehensweise des RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (3). Anhand Joinpoint Regression wurde die mittlere jährliche Veränderung der Inzidenzrate (je 100.000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, seit der letzten Trendänderung bis ins Jahr 2020 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, einer relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die den Annahmen der von RKI und GEKID verwendeten 13. Bevölkerungsprognose Variante 4 folgt. Durch die Verwendung der aktuellen Bevölkerungsprognose führte die eigene Schätzung von 9.394 neuerkrankten Patienten (3.000 Frauen und 6.394 Männer) mit Leberkarzinom in 2020 zu einer geringfügig niedrigeren Fallzahl als die von RKI und GEKID vorhergesagten 9.500 Patienten (3.100 Frauen und 6.400 Männer) im selben Jahr (3).

Um die Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die extrapolierten Inzidenzraten mit den extrapolierten jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. Für die Bevölkerungszahlen bis 2025 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes herangezogen.

Ergebnis: Für das Jahr 2020 wurden 9.394 neuerkrankte Patienten mit Leberkarzinom prognostiziert (6.394 Männer und 3.000 Frauen).

Ad (2) Berechnung des Anteils (%) der Patienten mit HCC (ICD-10 C22.0) an allen Patienten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22)

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit HCC am Leberkarzinom wurden Daten vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (2013 – 2014) herangezogen. In der vom RKI zusätzlich durchgeführten Auswertung hatten 44,0 % der Frauen und 71,0 % der Männer mit Leberkarzinom ein HCC (97). Basierend auf 6.394 Neuerkrankungen mit Leberkarzinom bei Männern und 3.000 bei Frauen für das Jahr 2020 ergeben sich 5.860 Patienten mit HCC.

Ergebnis: Der Anteil HCC-Patienten am Leberkarzinom beträgt 62,4 % (5.860 Patienten)

Ad (3) Berechnung der Anteile (%) der Patienten nach BCLC-Stadien, sowie des Anteils (%) der Patienten, die in den jeweiligen Stadien für eine systemische Therapie in Frage kommen

Zur Abschätzung der Anteile (%) der Patienten nach BCLC-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (Kapitel 3.2.6).

Ad (3a) Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten Patienten im BCLC-Stadium B

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 6 Studien identifiziert in denen Patienten mit HCC nach BCLC-Stadien dokumentiert wurden (siehe Technisches Dokument (96)). Die retrospektive Studie von Kirstein et al. (2017) von der Medizinischen Hochschule Hannover (12) ist unter den identifizierten Studien mit einer Stichprobe von 2.101 Patienten die größte Studie mit der längsten Beobachtungszeit (15 Jahre, 2000 – 2015) und besitzt eine hohe Repräsentativität für Patienten mit HCC in Deutschland. Daher wurde diese Studie für die Berechnung des plausibelsten Wertes herangezogen. In Variation ad (3a), die zur Berechnung der Ober- und Untergrenze relevant ist, ist der Einschluss bzw. der Ausschluss fünf weiterer identifizierter Studien in Deutschland erläutert.

Ergebnis: 56,3 % der HCC-Patienten sind bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B (3.299 Patienten) (12)

Ad (3b) Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten inoperablen HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie des HCC wird für Patienten im BCLC-Stadium B die TACE als lokoregionäre Therapie empfohlen (5). Allerdings umfasst die Definition des BCLC-Stadiums B (intermediäres Stadium) eine heterogene Gruppe von Patienten mit unterschiedlicher Leberfunktion und Tumorlast (17). Es gibt daher in diesem Stadium auch Patienten, die für eine TACE nicht geeignet sein können. Im Sinne des Konzeptes der „Treatment Stage Migration“ sollten Patienten, die für eine TACE nicht (mehr) geeignet sind, die nächstbeste Behandlung innerhalb des gleichen oder nächsten BCLC-Stadiums erhalten (28). Für Patienten in BCLC-Stadium B ist dies die systemische Therapie. Die systemische Therapie ist somit auch für Patienten im BCLC-Stadium B empfohlen, bei denen eine TACE Behandlung nicht in Frage kommt.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine TACE ungeeignet sind, wurden in der Literaturrecherche zwei Publikationen zur gleichen prospektiven Registerstudie GIDEON identifiziert (98, 99). GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (3 Jahre, 2009 – 2012) mit 3.202 Patienten aus 35 Ländern und 5 globalen Regionen. Diese Studie untersuchte die Sicherheit einer systemischen Therapie sowie die Behandlungsmuster inoperabler HCC Patienten (98).

Der berechnete Anteil der Patienten in BCLC-Stadium B beträgt 27,6 % (n = 634).

Ergebnis: 27,6 % der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B kommen für eine systemische Therapie in Frage (910 Patienten) (98)

Ad (3c) Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium C

Alle neue erkrankten Patienten im BCLC-Stadium C kommen für eine systemische Therapie in Frage. Der Anteil wurde analog zu ad (3a) aus der Studie Kirstein et al. (2017) entnommen und betrug 24,3 % (12).

Ergebnis: 24,3 % der HCC-Patienten sind bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium C (1.424 Patienten) (12)

Ad (3d) Gesamter Anteil inoperabler, fortgeschrittener, neu diagnostizierter HCC-Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (3b) + (3c)

In Ad (3d) wird die Teilsumme aus (3b) + (3c) gebildet (2.334 Patienten).

Ad (4) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten, die bei Erstdiagnose ein sehr frühes oder frühes Stadium (BCLC-Stadien 0, A) aufweisen und nach der Erstbehandlung (Resektion oder RFA) eine Krankheitsprogression in fortgeschrittene Stadien (lokal / regional oder Fernmetastasen) aufweisen, sowie des Anteils (%) der HCC-Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Die Datenlage für Deutschland bezüglich der Prognose oder des Verlaufs des HCC in den frühen Stadien ist spärlich. In den deutschen und europäischen Leitlinien sind keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression beschrieben (12).

Der Anteil der HCC-Patienten im sehr frühen (BCLC-Stadium 0) bzw. frühen Stadium (BCLC-Stadium A) wurde analog zu Ad (3a) aus den identifizierten Studien hergeleitet. Der Anteil der Patienten im BCLC-Stadium 0 oder A, die nach der Erstbehandlung eine Krankheitsprogression erfahren bzw. ein Rezidiv erleiden, wurde aus weiteren Ergebnissen der oben beschriebenen Literaturrecherche hergeleitet.

Ad (4a) Berechnung der mittleren Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) über die letzten 10 Jahre

Basierend auf dem in den ausgewählten Studien (100–102) berichteten medianen Follow-up Dauern der Progressionsraten wird der Mittelwert der vorherigen 10 Jahre von Patienten mit Leberkarzinom, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, gebildet. Für das Jahr 2020 wurde der Mittelwert der Jahre 2010 bis 2019 verwendet.

Ergebnis: Die mittlere Inzidenz im Jahr 2020 betrug 6.286 für Männer, 2.728 für Frauen und somit insgesamt 9.014 neuerkrankte HCC-Patienten.

Ad (4b) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten an Patienten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) bezogen auf die mittlere Inzidenz der letzten 10 Jahre

Der Anteil der Patienten mit HCC an allen Patienten mit Leberkarzinom wurde analog zu Ad (2) als Anteil von Ad (4a) berechnet.

Ergebnis: Der Anteil HCC Patienten am Leberkarzinom beträgt 62,9 % (5.663 Patienten) (97)

Ad (4c) Berechnung des Anteils (%) der diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium 0 oder A

Der Anteil der Patienten im BCLC-Stadium 0 oder A wurde analog zu Ad (3a) aus Kirstein et al. (2017) entnommen (12).

Ergebnis: 11,8 % der Patienten sind bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium 0 oder A (668 Patienten) (12)

Ad (4d) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A, mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung

In der Literaturrecherche wurde eine retrospektive Studie aus Frankreich (Hocquelet et al. [2015]) (100) identifiziert, die den klinischen Verlauf von Patienten (n = 281), die als Erstbehandlung eine Resektion oder RFA innerhalb der Mailand-Kriterien erhalten haben, darstellt. Ziel der Studie von Hocquelet et al. (2015) aus dem Jahr 2004 – 2013 war es, das Überleben der Patienten nach RFA oder Resektion zu untersuchen. Die Mailand-Kriterien umfassen Patienten mit einem Herd < 5 cm oder bis zu drei Herden jeweils ≤ 3 cm, die keine makroskopische Gefäßinvasion und keine extrahepatische Manifestation hatten (100).

Die frühen Stadien (BCLC-Stadium 0 und A) sind laut deutschen und europäischen Leitlinien (5, 27) Indikationen zur kurativen Behandlung (Resektion oder Ablation). Da die Patienten in der Studie von Hocquelet et al. (2015) bei Erstdiagnose alle die Mailand Kriterien erfüllten, wird davon ausgegangen, dass alle Patienten in der Studie in sehr frühen (BCLC-Stadium 0) bzw. frühen Stadien (BCLC-Stadium A) diagnostiziert wurden (100).

Die Studie von Hocquelet et al. (2015) ist für die Herleitung des Anteils der Patienten mit Krankheitsprogression geeignet, weil (1) die Patienten in dieser Studie den Patienten in frühen BCLC-Stadien 0 und A entsprechen und weil (2) die Ätiologie mit einem Anteil von 49,8 % alkoholbedingter Erkrankung vergleichbar und repräsentativ für das HCC Patientenkollektiv in Deutschland ist (100).

Zur Berechnung des Anteils der Patienten, die nach Erstbehandlung in sehr frühen oder frühen BCLC-Stadien 0 oder A eine Krankheitsprogression erfahren, wurden alle Patienten mit nicht mehr lokoregionär behandelbarem Lokalrezidiv oder Fernmetastasen berücksichtigt. Insgesamt wurde eine Krankheitsprogression bei 63,0 % (177 / 281) der Patienten dokumentiert.

Ergebnis: 63,0 % der HCC-Patienten im sehr frühen (BCLC-Stadium 0) bzw. frühen (BCLC-Stadium A) Stadien erleiden eine Krankheitsprogression nach Erstbehandlung (421 Patienten) (100)

Ad (4e) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium 0, A, die nach Krankheitsprogression, für eine systemische Therapie in Frage kommen

In der bereits unter Ad (4d) beschriebenen retrospektive Studie aus Frankreich (100) wurden die Therapien nach der Krankheitsprogression dokumentiert.

Ergebnis: 11,9 % der HCC-Patienten mit Erstdiagnose in BCLC-Stadien 0, A erhielten nach Krankheitsprogression eine systemische Therapie (50 Patienten) (100)

Ad (4f) Berechnung des Anteils (%) der diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium B

Der Anteil der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B wurde analog zu Ad (3a) berechnet.

Ergebnis: 56,3 % der HCC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B (3.188 Patienten) (12)

Ad (4g) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionale Therapie in Frage kommen

Die Berechnung des Anteils der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für die eine TACE in Frage kommen, basiert auf der Studie von Geschwind et al. (2016) (98). Wie bereits unter Ad (3b) beschrieben, beträgt der Anteil der Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine TACE nicht geeignet sind, 27,6 %. Demnach liegt der Anteil der Patienten im BCLC-Stadium B, die für TACE geeignet sind bei 72,4 % (Berechnung: $100 \% - 27,6 \% = 72,4 \%$)

Ergebnis: 72,4 % der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B sind für eine lokoregionäre Therapie geeignet (2.309 Patienten) (98)

Ad (4h) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B mit Krankheitsprogression nach lokoregionärer Therapie, für die eine systemische Therapie in Frage kommen

Zur Berechnung des Anteils der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B mit Krankheitsprogression wurde in der Literaturrecherche eine amerikanische retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2000 – 2008 zum Versorgungsalltag des HCC in den USA von Senthilnathan et al. (2012) identifiziert (101). Die Patienten (n = 285) in der Studie sind nach BCLC-Stadien aufgeteilt und dokumentieren die Krankheitsprogressionsraten nach BCLC-Stadien nach lokoregionären Therapien. In dieser Studie erlitten 52,0 % (38 / 73) der Patienten im BCLC-Stadium B eine Krankheitsprogression nach Erhalt einer lokoregionären Therapie.

Ergebnis: 52,0 % der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B erleiden eine Krankheitsprogression nach Erstbehandlung mit einer lokoregionären Therapie (1.200 Patienten) (101)

Ad (4i) Gesamter Anteil der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A und B, die nach Erstbehandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, und für eine systemische Therapie in Frage kommen

In Ad (4i) wird die Teilsumme aus Ad (4e) + Ad (4h) gebildet (1.250 Patienten).

Ad (5) Gesamte Zielpopulation: HCC-Patienten, die für eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommen

Die unter Ad (5) errechneten Patienten stellen die Summe dar aus Ad (3d) + Ad (4i). Die gesamte Population liegt bei 3.585 Patienten.

Ad (6) Berücksichtigung des Anteils (%) der HCC-Patienten mit Child-Pugh A und Child-Pugh B

Der G-BA hat die zVT in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Score der Patienten bestimmt (siehe Abschnitt 3.1). Für die Unterteilung entsprechend des Child-Pugh-Score wurden vom G-BA die Daten aus der Studie von Marrero et al. (2016) zugrunde gelegt (99).

Es handelt sich dabei um die multizentrische, internationale, prospektive Registerstudie GIDEON, die einzige nicht-klinische Studie in Deutschland, die den Anteil des Child-Pugh-Score nach BCLC-Stadien dokumentiert hat. In dieser Studie wurde die Sicherheit einer systemischen Therapie sowie die Behandlungsmuster inoperabler HCC Patienten (n = 3.202) untersucht (99).

Marrero et al. (2016) haben in ihrer Analyse auch Patienten im BCLC-Stadium D berücksichtigt (99), die aber für die Zielpopulation nicht relevant sind. Daher wurde eine eigene Berechnung vorgenommen, basierend auf der Grundgesamtheit der Patienten in BCLC-Stadien A, B, und C (siehe technische Beschreibung des epidemiologischen Modells (96)). Aus diesem Grund unterscheidet sich die hier dargestellt Berechnung von den Prozentsätzen zum Child-Pugh-Score, welche bereits im Beschluss zu Lenvatinib verwendet wurden (103).

Basierend auf der Grundgesamtheit der Patienten mit den BCLC-Stadien A, B und C betrug der Anteil von Child-Pugh A 75,9 % und von Child-Pugh B 24,1 %.

Ergebnis: 75,9 % der HCC-Patienten hatten einen Child-Pugh-Score von A (2.721 Patienten) und 24,1 % einen Child-Pugh-Score von B (864 Patienten) (99).

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, erfolgte in mehreren Schritten. Die resultierenden Patientenzahlen der unter Ad (1) – (6) beschriebenen Schritte sind in Abbildung 5 zusammengefasst.

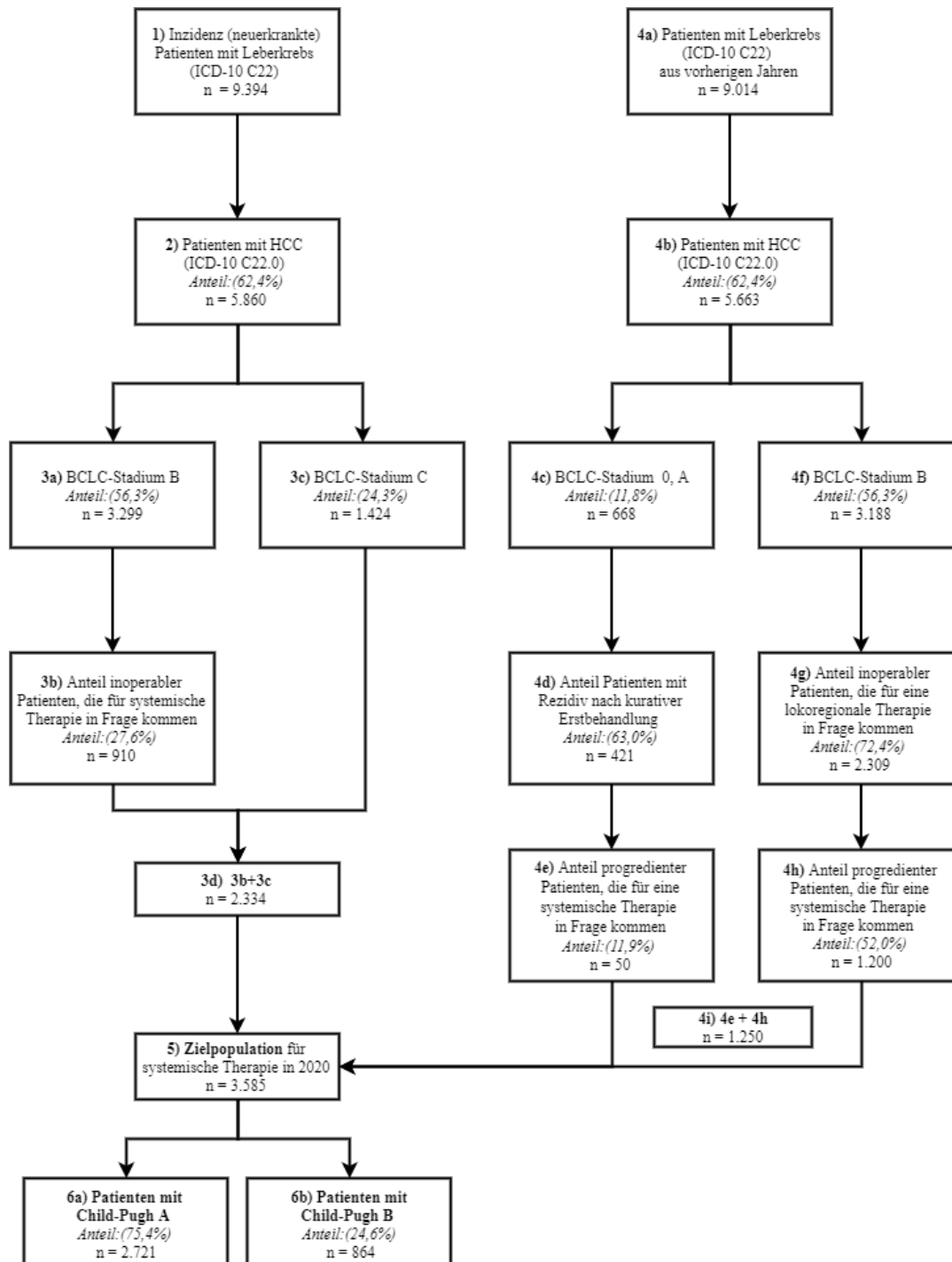


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells mit der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2020

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten

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

Für die Szenarien wurden folgende Parameter variiert (siehe Tabelle 3-5 unten):

Variation zu (3a) Anteil (%) der neu diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium B

Zusätzlich zu der bereits unter Ad (3a) beschriebenen Studie von Kirstein et al. (2017) wurde noch eine weitere deutsche Studie als relevant ausgewählt. Die monozentrische Studie von Ganslmayer et al. (2014) im Universitätsklinikum Erlangen (104) umfasst eine kleinere Stichprobe (n = 484), besaß aber eine vergleichbar lange Beobachtungszeit (14 Jahre, 1999 – 2013).

Der Anteil der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A und B beträgt 53,7 % in der Studie von Ganslmayer et al. (2014) (104) und 68,1 % bei Kirstein et al. (2017) (12). Betrachtet man jedoch nur den Anteil der HCC-Patienten in BCLC-Stadium B in beiden Studien, zeigt sich ein relativ großer Unterschied. Der Anteil der HCC-Patienten in BCLC-Stadium B beträgt 19,4 % bei Ganslmayer et al. (2014) und 56,3 % bei Kirstein et al. (2017). Da beide Studien als belastbar einzuschätzen sind, wird der von Ganslmayer et al. berichtete Anteil als Untergrenze gewählt. Die anderen vier Studien in Deutschland haben eine kurze Beobachtungszeit (5 Jahren). Dort könnte der sogenannte Screening Effekt stärker ins Gewicht fallen als bei Studien mit längerer Beobachtungszeit (96). Daher wurden diese Studien für die Populationsberechnung nicht verwendet.

Im Jahr 2000, nach den Empfehlungen der HCC Expertengruppe der EASL, sollte das Screening mittels halbjährlicher Sonographie und AFP-Bestimmung erfolgen und alle Patienten mit hohem HCC-Risiko umfassen (105). Seit dem Jahr 2013 empfehlen die S3 Leitlinien, dass allen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden sollte (5).

Außerdem zeigen aktuelle Studien in Europa einen Trend zur früheren Diagnose nicht fortgeschrittener Tumorerkrankungen in den letzten 15 Jahren (96). Diese Entwicklung ist auch für das Patientenkollektiv aus dem Tumorregister München, in einer bevölkerungsbezogenen Studie in Bayern, beschrieben (106). Es wird daher vermutet, dass der dokumentierte höhere Anteil an früheren Stadien (BCLC-0, A und B) auf die bessere Überwachung, bessere Screeningprogramme und bessere Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen ist.

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (3b) Anteils (%) der neu diagnostizierten inoperablem HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Patienten, für die TACE kontraindiziert ist, stellen das Minimum an Patienten dar, die nicht für TACE in Frage kommen. Für Patienten mit einem Child-Pugh-Score ≥ 8 ist TACE kontraindiziert (107). Als Variation der Modellparameter wurde der Anteil an Patienten, für die TACE aufgrund von Kontraindikationen nicht in Frage kommt, angewendet.

In der Literaturrecherche wurde eine spanische Publikation der Registerstudie GIDEON identifiziert, die die Verteilung der HCC-Patienten nach BCLC-Stadien sowie nach Child-Pugh-Score dokumentiert (99). Der Anteil der Patienten mit einem Child-Pugh-Score ≥ 8 ($n = 62$) wurde von Roche aus Daten der Studie berechnet und betrug 10,9 % ($62 / 571$). Demnach kann gefolgert werden, dass ein Minimum von 10,9 % der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B aufgrund von Kontraindikation nicht für TACE geeignet sind.

Diese Publikation von Marrero et al. (2016) (99) wurde für eine Variation der Modellparameter ausgewählt. Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (3c) Anteil (%) der neu diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium C

Analog zu Variation (3a) wird der Anteil der Patienten im BCLC-Stadium C aus der Studie von Ganslmayer et al. (2014) (104) von 34,9 % als eine Variation der Modellparameter angewendet.

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (4c) Anteil (%) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A

Analog zu Variation (3a) wird der Anteil der Patienten in BCLC-Stadien 0, A aus der Studie von Ganslmayer et al. (2014) (104) von 34,3 % als eine Variation der Modellparameter angewendet.

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (4d) Anteil (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadien 0, A, die nach lokoregionärer Erstbehandlung eine Krankheitsprogression aufweisen

Als Variation zum Anteil von 63,0 % (Hocquet et al. 2015) (100) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0 oder A, die nach lokoregionärer Erstbehandlung eine Krankheitsprogression aufweisen, wurde noch eine weitere Studie als relevant eingeschätzt. In der multizentrischen Beobachtungsstudie von Gory et al. (2015) (102) aus Australien mit dem passenden Patientenkollektiv (HCC-Patienten im BCLC-Stadium 0 oder A) verglichen die Autoren Patienten, die sich einer RFA oder einer Resektion als Ersttherapie im frühen bzw. sehr frühen Stadium (BCLC-Stadium 0 oder A) unterzogen hatten. Eine Progression trat bei 50,7 % der Patienten auf. Dieser Anteil wurde als Variation der Modellparameter gewählt.

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (4e) Anteil (%) der HCC-Patienten, die nach Krankheitsprogression für eine systemische Therapie in Frage kommen

Als Variation zum Anteil von 11,9 % (Hocquet et al. 2015) (100) wurde keine weitere Studie als relevant eingeschätzt. Eine differenzierte Analysis zeigt, dass insgesamt 82 von 177 Patienten (46,3 %) TACE oder Systemische Therapie erhalten haben. Es wird vermutet, dass Patienten, die TACE erhalten haben, in dem gleichen Jahr auch für eine systemische Therapie in Frage kommen könnten.

Daher wurde diese Variation für die Populationsberechnung als Obergrenze gewählt.

Variation zu (4f) Anteil (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B

Analog zu Variation zu (3a) wird der Anteil der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B aus der Studie von Ganslmayer et al. (2014) von 19,4 % als eine Variation der Modellparameter angewendet (104).

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (4g) Anteil (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen

Analog zu Variation (3b) wird der Anteil der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen, aus der Studie von Marrero et al. (2016) (99) von 89,1 % als Variation der Modellparameter angewendet. Der Anteil der Patienten, für die eine TACE nicht in Frage kommt, betrug 10,9 % (siehe Variation zu (3b)). Demnach beträgt der Anteil der Patienten, für die eine lokoregionäre Therapie in Frage kommt, 89,1 % (Berechnung: $100 \% - 10,9 \% = 89,1 \%$). Der Anteil von 89,1 % wurde als Variation zur Berechnung der Obergrenze gewählt.

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Variation zu (4h) Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B mit Krankheitsprogression nach lokoregionärer Therapie und die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die den Krankheitsverlauf nach TACE in Patienten im BCLC-Stadium B untersucht hat (108). In der monozentrischen Studie in Spanien, Ciria et al. (2015), aus dem Jahr 2007 – 2012, betrug die 5-Jahres Krankheitsprogressionsrate 45,5 % und liegt mit dem Anteil nah an dem Ergebnis der Studie von Senthilnathan et al. (2012) von 52,0 %. Die spanische Studie umfasst eine kleinere Stichprobe ($n = 80$). Die dokumentierte Progressionsrate von 45,5 % wird als Variation der Modellparameter angewendet zur Bestimmung einer Untergrenze.

Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Zur Berechnung der geschätzten Unter- / Obergrenze der Atezolizumab-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-4 sind die Werte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-4: Unsicherheitsspanne der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Variation der Modell-parameter	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Leberkarzinoms			
Inzidenz	2020: Gesamt: 9.394 Männer: n = 6.394 Frauen: n = 3.000	Keine	Die eigene Prognose führt zu vergleichbaren Werten für Männer und Frauen wie die im Krebsgeschehen in Deutschland 2015 / 2016 berichtete Prognose (Männer: n = 6.400 und Frauen: n = 3.100).
Ad (2) Berechnung des Anteils (%) der Patienten mit HCC (ICD-10 C22.0) an allen Patienten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22)			
Anteil HCC	62,4% Männer: 71,0 % Frauen: 44,0 %	Keine	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen vom RKI wird auf weitere Variation (z. B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
Ad (3a) Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten Patienten im BCLC-Stadium B			
Anteil BCLC-B	56,3 % (12)	UG: 19,4 % (104) OG: -	Die Variation des Anteils der Patienten in BCLC-Stadien B (19,4 %) ist aus der Studie Ganslmayer et al. (2014). Dieser Anteil wird als Untergrenze (UG) angenommen, während der Anteil von 56,3 % (Kirstein et al. 2017) als plausibelster Wert (PW) und Obergrenze (OG) angenommen wird.
Ad (3b) Berechnung des Anteils (%) der neu diagnostizierten inoperablen HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen			
Anteil BCLC-B mit systemischer Therapie	27,6 % (98)	UG: 10,9 % (99) OG: -	Der berechnete Anteil von 10,9 % wird als UG angenommen; 27,6 % als Obergrenze (PW / OG)
Ad (3c) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium C			
Anteil BCLC-C	24,3 % (12)	UG: - OG: 34,9 % (104)	Die Variation für den Anteil der Patienten im BCLC-Stadium C wird

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Variation der Modell-parameter	Kommentierung
			analog zu (3a) wie folgt angenommen: 34,9 % OG und 24,3 % als (PW / UG). Dabei ist zu beachten, dass 34,9 % als UG angenommen sind, weil die Gesamtheit der Anteile (Anteil BCLC-Stadien 0, A, und B) aus Ganslmayer et al. (2014) entnommen sind, und die Gesamtheit niedriger ist als bei Kirstein et al. (2017)
Ad (4a) Berechnung der mittleren Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10 C22) über die letzten 10 Jahre			
Basis: Inzidenz vom RKI	RKI Daten 1999 – 2016 und fortgeschrieben ab 2016. Anhand der Joinpoint Regression wurde die mittlere jährliche Veränderung der Inzidenzrate (je 100.000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, seit der letzten Trendänderung bis ins Jahr 2020 fortgeschrieben	Keine	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen vom RKI wird auf weitere Variation verzichtet.
Ad (4b) Berechnung des Anteils (%) HCC-Patienten in diesem Patientenkollektiv			
Anteil HCC-Patienten	Männer: 71,0 % Frauen: 44,0 %	Keine	Aufgrund der deutschlandweiten Auswertungen vom RKI wird auf weitere Variation (z. B. durch Landeskrebsregisterdaten) verzichtet.
Ad (4c) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A			
Anteil BCLC-0, A	11,8 % (12)	UG: - OG:- 34,3 % (104)	Die Variation für den Anteil der Patienten im BCLC-Stadium 0 und A wurde wie folgt analog zu Ad (3c) angenommen: 34,3 % OG und 11,8 % als (PW / UG)
Ad (4d) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten in BCLC-Stadien 0, A, mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung			
Anteil HCC-Patienten mit Rezidiv aus BCLC-0, A	63,0 % (100)	UG: 50,7 % (102) OG: -	Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Variation der Modell-parameter	Kommentierung
Ad (4e) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten, die nach Krankheitsprogression für eine systemische Therapie in Frage kommen			
Anteil HCC-Patienten mit Rezidiv aus BCLC-0, A die eine systemischer Therapie erhielten	11,9 % (100)	UG: - OG: 46,3 % (100)	Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.
Ad (4f) Berechnung des Anteils (%) der diagnostizierten HCC-Patienten im BCLC-Stadium B			
Anteil BCLC-B	56,3 % (12)	UG: 19,4 % (104) OG: -	Siehe (3a)
Ad (4g) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen			
Anteil HCC-Patienten aus BCLC-B für die lokoregionäre Therapie in Frage kommt	72,4 % (98)	UG: - OG: 89,1 % (99)	Die Variation für den Anteil der Patienten im BCLC-Stadium B für die eine loko-regionale Therapie in Frage kommt, wurde ein Anteil von 89,1 % (Berechnung: $100\% - 10,9\% = 89,1\%$) ausgewählt. Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.
Ad (4h) Berechnung des Anteils (%) der HCC-Patienten im BCLC-Stadium B mit Krankheitsprogression nach lokoregionärer Therapie, die für eine systemische Therapie in Frage kommen			
Anteil HCC-Patienten aus BCLC-B mit Krankheitsprogression	52,0 % (101)	UG: 45,5 % (108) OG: -	In dieser Studie betrug die 5-Jahres Krankheitsprogressionsrate 45,5 % und liegt mit dem Anteil nah an dem Ergebnis aus der Studie von Senthilnathan et al., 2012 von 52,0 %. Weitere Datenquellen mit ausreichend hoher Qualität wurden nicht identifiziert.
Ad (6) Berücksichtigung des Anteils (%) der HCC-Patienten mit Child-Pugh A und Child-Pugh B			
Anteil Child-Pugh A	75,9 % (99)	Keine	n.a.
Anteil Child-Pugh B	24,1 % (99)	Keine	n.a.
PW: plausibelster Wert; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze			

Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenze der Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. Die aus der Parametervariation resultierende Unsicherheitsspanne der Zielpopulation sowie die Trennung nach Child-Pugh A and Child-Pugh B für das Jahr 2020 ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Resultierende Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Jahr 2020

Schätzung	Unsicherheitsspanne der Zielpopulation in 2020	Child-Pugh A	Child-Pugh B
Obergrenze	5.000	3.795	1.205
Punktschätzer (Plausibelster Wert)	3.585	2.721	864
Untergrenze	1.949	1.480	470

Damit ergeben sich für die Zielpopulation von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, für das Jahr 2020 eine Ober- bzw. Untergrenze von 5.000 bzw. 1.949 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 3.585 Patienten.

Der Trennung der Zielpopulation nach Child-Pugh ist wie folgt:

- Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie: ein plausibelster Wert von 2.721 Patienten mit einer Ober- bzw. Untergrenze von 3.795 bzw. 1.480 Patienten in Deutschland.
- Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie: ein plausibelster Wert von 864 Patienten mit einer Ober- bzw. Untergrenze von 1.205 bzw. 470 Patienten in Deutschland.

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

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2025

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in Deutschland über die nächsten Jahre, wie in Tabelle 3-6 dargestellt, schätzen.

Tabelle 3-6 Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2020 bis 2025

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Plausibelster Wert	3.585	3.623	3.656	3.688	3.724	3.747
Obergrenze	5.000	5.053	5.097	5.142	5.190	5.220
Untergrenze	1.949	1.971	1.990	2.009	2.029	2.043
Quelle: Roche Technischer Bericht für die Berechnungen (96)						

Fazit

Die Zielpopulation für Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, umfasst für das Jahr 2020 3.585 Patienten (Tabelle 3-6). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz aus zwei Gründen eine leichte Überschätzung dar, da (1) Patienten in der Altersgruppe 0 – 18 bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden und (2) angenommen wurde, dass alle Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, eine solche auch erhalten. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020

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 Bevacizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.	3.585 (1.949 – 5.000)	3.147 (1.712 – 4.390)
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose 	2.721 (1.480 – 3.795)	2.389 (1.299 – 3.332)
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Child-Pugh B 	864 (470 – 1.205)	758 (413 – 1.058)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2019 (109) durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt (110).

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,8 % (73.052.555 / 83.166.711), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird. Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation in 2020 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr.

Der plausibelste Wert an GKV-Patienten, die im Jahr 2020 für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage kommen, beträgt somit 3.147 Patienten (3.585 * 0,878). Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-7 dargestellt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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+ Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose • Patienten mit Child-Pugh B 		3.147 (1.712 – 4.390)
		Erheblicher Zusatznutzen	2.389 (1.299 – 3.332)
		Zusatznutzen nicht belegt	758 (413 – 1.058)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 3.147 GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab „bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC - hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)“, in Frage kommen, ermittelt.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne von 1.712 – 4.390 Patienten für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen

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

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

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. [DKG], Robert Koch Institut [RKI], Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA], Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. [GEKID] und Statistisches Bundesamt [Destatis]) herangezogen. Außerdem wurden die in Abschnitt 3.1 identifizierten relevanten internationalen und europäischen Leitlinien durchsucht. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels Handsuche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen.

Zur 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

Inzidenz des Leberkarzinoms liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2016) bei gleicher Qualität.

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus der Bundesrepublik Deutschland (BRD) von 1987 und der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) von 1990 (111); von 2011 bis 2019 basieren die Daten auf dem Zensus 2011 (110). Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante 6 G1-L2-W2) verwendet (112).

Angaben zum Anteil der Patienten mit HCC (ICD-10 C22.0) an den Patienten mit Leberkrebs (ICD-10 C22) wurden aus dem Bericht Krebs in Deutschland für 2013 / 2014, 11. Ausgabe, 2017 entnommen. Das RKI hatte eine geschlechtsspezifische zusätzliche Auswertung zum Anteil des HCC am Leberkarzinom durchgeführt (97).

Es wurde ergänzend eine orientierende Literaturrecherche bis März 2020 durchgeführt, um weitere potenzielle Quellen (international und national) zu identifizieren – bezogen auf Deutschland enthielten die Berichte vom RKI und GEKID die aktuellsten, umfangreichsten und repräsentativsten Angaben zum Leberkarzinom in Deutschland über einen längeren Zeitraum. Es gab keine weiteren Veröffentlichungen, die für das epidemiologische Modell relevant gewesen wären, da die gepoolten Landeskrebsregisterdaten das Leberkarzinom in Deutschland am besten abbilden können.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden im Zeitraum von September 2019 bis April 2020 Daten von folgenden Websites heruntergeladen bzw. recherchiert:

- Zentrum für Krebsregisterdaten
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html
- Robert Koch-Instituts
https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V
<https://www.gekid.de/>
- GKV-Spitzenverbandes
<https://www.gkv-spitzenverband.de/>
- des Statistischen Bundesamtes
https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum von September 2019 bis März 2020 über Suchmaschinen (MEDLINE und Thieme Connect) im Internet mit relevanten Schlagwörtern:

- Klassifikation (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer, Milan Criteria);
- Sub Stadium (Early Stage, Intermediate Stage, Advanced Stage);
- Krankheitsprogression (Recurrence, Progression, Intrahepatic metastases, Extrahepatic metastases, Patterns);
- Behandlung (Ablation, Resection, TACE, locoregional therapy)

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (109).

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. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*; 3:41–53, 2016. doi: 10.2147/JHC.S61146.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*; 136(5):E359-86, 2015. doi: 10.1002/ijc.29210.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Kapitel Leber - C22. Stand: 16.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf [aufgerufen am: 24.09.2020].
4. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nat Rev Cancer*; 15(11):653–67, 2015. doi: 10.1038/nrc4017.
5. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. Stand: 05.2013. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].
6. Kao J-H. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 29(6):907–17, 2015. doi: 10.1016/j.bpg.2015.09.011.
7. Peters MG. Hepatitis B Virus Infection: What Is Current and New. *Top Antivir Med*; 26(4):112–6, 2019.

8. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*; 69(2):461–511, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
9. Puoti C. New insights on hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Hepatoma Research*; 4(9):57, 2018. doi: 10.20517/2394-5079.2018.67.
10. Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D et al. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*; 87(3):147–59, 2013. doi: 10.1159/000346743.
11. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol*; 48(3):279–89, 2014. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182a8a793.
12. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T, Lappas K, Graen N, Kunstmann I et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol*; 32(10):1730–8, 2017. doi: 10.1111/jgh.13761.
13. Khalaf N, Ying J, Mittal S, Temple S, Kanwal F, Davila J et al. Natural History of Untreated Hepatocellular Carcinoma in a US Cohort and the Role of Cancer Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 15(2):273-281.e1, 2017. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.033.
14. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020. doi: 10.1038/s41575-020-0342-4.
15. Adami JG. On the Bactericidal Functions of the Liver and the Etiology of Progressive Hepatic Cirrhosis. *Br Med J*; 2(1973):1215-1214.2, 1898. doi: 10.1136/bmj.2.1973.1215.
16. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection*; 48(1):7–17, 2020. doi: 10.1007/s15010-019-01345-y.
17. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*; 391(10127):1301–14, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
18. Woo HG, Choi J-H, Yoon S, Jee BA, Cho EJ, Lee J-H et al. Integrative analysis of genomic and epigenomic regulation of the transcriptome in liver cancer. *Nat Commun*; 8(839):1-11, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-00991-w.
19. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol*; 14(10):996–1006, 2013. doi: 10.1038/ni.2691.
20. Piñeiro Fernández J, Luddy KA, Harmon C, O'Farrelly C. Hepatic Tumor Microenvironments and Effects on NK Cell Phenotype and Function. *Int J Mol Sci*; 20(17):4131, 2019. doi: 10.3390/ijms20174131.

21. Brodt P. Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre- to Prometastatic Niches. *Clin Cancer Res*; 22(24):5971–82, 2016. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0460.
22. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang T-H et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity*; 48(4):812-830.e14, 2018. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
23. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta-Martin C, Castro de Moura M et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. *Gastroenterology*; 153(3):812–26, 2017. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.007.
24. Yang ZF, Poon RTP. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)*; 291(6):721–34, 2008. doi: 10.1002/ar.20668.
25. Tseng P-L, Tai M-H, Huang C-C, Wang C-C, Lin J-W, Hung C-H et al. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients. *J Surg Oncol*; 98(5):349–57, 2008. doi: 10.1002/jso.21109.
26. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*; 19(4):1207–25, 2001. doi: 10.1200/JCO.2001.19.4.1207.
27. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 29(Suppl 4):iv238-iv255, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*; 69(1):182–236, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
29. Sun VC-Y, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*; 12(5):759–66, 2008. doi: 10.1188/08.CJON.759-766.
30. Di Bisceglie AM. Epidemiology and Clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*; 13(9):S169-S171, 2002. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61783-7.
31. Lin M-H, Wu P-Y, Tsai S-T, Lin C-L, Chen T-W, Hwang S-J. Hospice palliative care for patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Palliat Med*; 18(2):93–9, 2004. doi: 10.1191/0269216304pm851oa.
32. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*; 19(3):329–38, 1999. doi: 10.1055/s-2007-1007122.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 5.2020. Stand: 08.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].
34. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*; 56(4):918–28, 1985. doi: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e.

35. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology*; 28(3):751–5, 1998. doi: 10.1002/hep.510280322.
36. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*; 38(3):207–15, 2003. doi: 10.1007/s005350300038.
37. Child CG, Turcotte JG. The liver and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*; 1:1–85, 1964.
38. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*; 60(8):646–9, 1973. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
39. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 51(4):1274–83, 2010. doi: 10.1002/hep.23485.
40. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*; 18(8):2290–300, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2175.
41. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Bjelaković G, Stojanov D, Mladenović B, Djeniç N. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregl*; 66(9):724–8, 2009. doi: 10.2298/vsp0909724b.
42. Cannon MD, Martin P, Carrion AF. Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis: Don't Get Bugged to Death. *Dig Dis Sci*; 65(1):31–7, 2020. doi: 10.1007/s10620-019-05943-6.
43. Hernaez R, Patel A, Jackson LK, Braun UK, Walling AM, Rosen HR. Considerations for prognosis, goals of care, and specialty palliative care for hospitalized patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2020. doi: 10.1002/hep.31316.
44. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CR de, Tremosini S et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*; 56(6):1330–5, 2012. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.008.
45. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 35(5):1119–28, 2012. doi: 10.1007/s00270-012-0394-0.
46. Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol*; 56(4):886–92, 2012. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.021.

47. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate - Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Stand: 19.06.2020. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3> [aufgerufen am: 17.09.2020].
48. Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res*; 20(8):2072–9, 2014. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0547.
49. Assenat E, Pageaux G-P, Thézenas S, Peron J-M, Bécouarn Y, Seitz J-F et al. Sorafenib alone vs. sorafenib plus GEMOX as 1st-line treatment for advanced HCC: the phase II randomised PRODIGE 10 trial. *Br J Cancer*; 120(9):896–902, 2019. doi: 10.1038/s41416-019-0443-4.
50. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*; 33(2):172–9, 2015. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3298.
51. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*; 31(32):4067–75, 2013. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8372.
52. Cheng A-L, Thongprasert S, Lim HY, Sukeepaisarnjaroen W, Yang T-S, Wu C-C et al. Randomized, open-label phase 2 study comparing frontline dovitinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 64(3):774–84, 2016. doi: 10.1002/hep.28600.
53. Ciuleanu T, Bazin I, Lungulescu D, Miron L, Bondarenko I, Deptala A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy and safety of mapatumumab with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*; 27(4):680–7, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw004.
54. Koeberle D, Dufour J-F, Demeter G, Li Q, Ribí K, Samaras P et al. Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Ann Oncol*; 27(5):856–61, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw054.
55. Kondo M, Morimoto M, Kobayashi S, Ohkawa S, Hidaka H, Nakazawa T et al. Randomized, phase II trial of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib versus sorafenib alone as initial therapy for advanced hepatocellular carcinoma: SCOOP-2 trial. *BMC Cancer*; 19(1):954, 2019. doi: 10.1186/s12885-019-6198-8.
56. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*; 391(10126):1163–73, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
57. Tak WY, Ryoo B-Y, Lim HY, Kim D-Y, Okusaka T, Ikeda M et al. Phase I/II study of first-line combination therapy with sorafenib plus resminostat, an oral HDAC inhibitor,

- versus sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in east Asian patients. *Invest New Drugs*; 36(6):1072–84, 2018. doi: 10.1007/s10637-018-0658-x.
58. Thomas MB, Garrett-Mayer E, Anis M, Anderton K, Bentz T, Edwards A et al. A Randomized Phase II Open-Label Multi-Institution Study of the Combination of Bevacizumab and Erlotinib Compared to Sorafenib in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*; 94(6):329–39, 2018. doi: 10.1159/000485384.
59. Staab TR, Walter M, Mariotti Nesurini S, Dintsios C-M, Graf von der Schulenburg J-M, Amelung VE et al. "Market withdrawals" of medicines in Germany after AMNOG: a comparison of HTA ratings and clinical guideline recommendations. *Health Econ Rev*; 8(1):23, 2018. doi: 10.1186/s13561-018-0209-3.
60. Scherübl H. Leberkrebs, hepatozelluläres Karzinom (HCC): Wie häufig ist Leberkrebs? Stand: 19.03.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/definition-und-haeufigkeit.html> [aufgerufen am: 24.09.2020].
61. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*; 359(4):378–90, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
62. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*; 391(10126):1163–73, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
63. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol*; 19(11):1955–61, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdn389.
64. Welker MW, Lubomierski N, Gog C, Herrmann E, Engels K, Vogl TJ et al. Efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma under daily practice conditions. *J Chemother*; 22(3):205–11, 2010. doi: 10.1179/joc.2010.22.3.205.
65. Fornasier G, Tadorelli M, Francescon S, Polesel J, Aliberti M, Paoli P de et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*; 40(4):795–802, 2018. doi: 10.1007/s11096-018-0653-5.
66. Ochi M, Kamoshida T, Ohkawara A, Ohkawara H, Kakinoki N, Hirai S et al. Multikinase inhibitor-associated hand-foot skin reaction as a predictor of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *World J Gastroenterol*; 24(28):3155–62, 2018. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3155.
67. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*; 31(28):3517–24, 2013. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4410.
68. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib

- in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*; 33(6):559–66, 2015. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7746.
69. Raoul J-L, Adhoute X, Penaranda G, Perrier H, Castellani P, Oules V et al. Sorafenib: Experience and Better Management of Side Effects Improve Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Real-Life Retrospective Analysis. *Liver Cancer*; 8(6):457–67, 2019. doi: 10.1159/000497161.
70. Mingard C, Paech F, Bouitbir J, Krähenbühl S. Mechanisms of toxicity associated with six tyrosine kinase inhibitors in human hepatocyte cell lines. *J Appl Toxicol*; 38(3):418–31, 2018. doi: 10.1002/jat.3551.
71. AlAsmari AF, Ali N, AlAsmari F, AlAnazi WA, Alqahtani F, Alharbi M et al. Elucidation of the Molecular Mechanisms Underlying Sorafenib-Induced Hepatotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; 2020:7453406, 2020. doi: 10.1155/2020/7453406.
72. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf*; 36(7):491–503, 2013. doi: 10.1007/s40264-013-0048-4.
73. Wang Q-L, Li X-J, Yao Z-C, Zhang P, Xu S-L, Huang H et al. Sorafenib-induced acute-on-chronic liver failure in a patient with hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation: A case report. *Mol Clin Oncol*; 7(4):693–5, 2017. doi: 10.3892/mco.2017.1363.
74. Ready N, Owonikoko TK, Postmus PE, Reck M, Peters S, Pieters A et al. CheckMate 451: A randomized, double-blind, phase III trial of nivolumab (nivo), nivo plus ipilimumab (ipi), or placebo as maintenance therapy in patients (pts) with extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC). *JCO*; 34(15_suppl):TPS8579-TPS8579, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS8579.
75. Bristol-Myers Squibb (BMS). Bristol-Myers Squibb Announces CheckMate -451 Study Did Not Meet Primary Endpoint of Overall Survival with Opdivo Plus Yervoy Vs. Placebo as A Maintenance Therapy in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer After Completion of First-Line... Stand: 26.11.2018. URL: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2018/Bristol-Myers-Squibb-Announces-CheckMate--451-Study-Did-Not-Meet-Primary-Endpoint-of-Overall-Survival-with-Opdivo-Plus-Yervoy-Vs-Placebo-as-A-Maintenance-Therapy-in-Patients-with-Extensive-Stage-Small-Cell-Lung-Cancer-After-Completion-of-First-Line/default.aspx> [aufgerufen am: 16.09.2020].
76. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*; 33(34):4015–22, 2015. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3397.
77. Disis ML, Patel MR, Pant S, Hamilton EP, Lockhart AC, Kelly K et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from

- the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. *JCO*; 34(15_suppl):5533, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5533.
78. Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, Mehnert JM, Berton-Rigaud D, Johnson EA et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study. *JCO*; 33(15_suppl):5510, 2015. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5510.
79. Infante JR, Braiteh F, Emens LA, Balmanoukian AS, Oaknin A, Wang Y et al. Safety, clinical activity and biomarkers of atezolizumab (atezo) in advanced ovarian cancer (OC). *Ann Oncol*; 27:vi300, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw374.18.
80. Bristol-Myers Squibb (BMS). Bristol-Myers Squibb Announces Results from CheckMate -459 Study Evaluating Opdivo (nivolumab) as a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Stand: 24.06.2019. URL: <https://news.bms.com/news/r-and-d/2019/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Results-from-CheckMate--459-Study-Evaluating-Opdivo-nivolumab-as-a-First-Line-Treatment-for-Patients-with-Unresectable-Hepatocellular-Carcinoma/default.aspx> [aufgerufen am: 16.09.2020].
81. Bristol-Myers Squibb (BMS). ClinicalTrials.gov: NCT02576509. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Sorafenib as a First Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. Stand: 11.08.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576509> [aufgerufen am: 16.09.2020].
82. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*; 38(3):193–202, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.01307.
83. Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT02702401. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care in Participants With Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-3475-240/KEYNOTE-240). Stand: 11.06.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702401> [aufgerufen am: 16.09.2020].
84. Liu G-M, Li X-G, Zhang Y-M. Prognostic role of PD-L1 for HCC patients after potentially curative resection: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*; 19:22, 2019. doi: 10.1186/s12935-019-0738-9.
85. Weng YM, Peng M, Hu MX, Yao Y, Song QB. Clinical and molecular characteristics associated with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for solid tumors: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*; 11:7529–42, 2018. doi: 10.2147/OTT.S167865.
86. Suo L, Chang R, Padmanabhan V, Jain S. For diagnosis of liver masses, fine-needle aspiration versus needle core biopsy: which is better? *J Am Soc Cytopathol*; 7(1):46–9, 2018. doi: 10.1016/j.jasc.2017.09.004.
87. Zhang L, Cai Z, Rodriguez J, Zhang S, Thomas J, Zhu H. Fine needle biopsy of malignant tumors of the liver: a retrospective study of 624 cases from a single institution experience. *Diagn Pathol*; 15(43):1–9, 2020. doi: 10.1186/s13000-020-00965-5.

88. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*; 12(2):208–22, 2017. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228.
89. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A et al. IMbrave150: Efficacy and safety results from a ph III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol*; 30:ix186-ix187, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz446.002.
90. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*; 382(20):1894–905, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
91. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Stand: 01.06.2020. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma> [aufgerufen am: 16.09.2020].
92. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. Stand 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021700> [aufgerufen am: 13.11.2020].
93. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Leberkrebs (C22), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2014 - 2016. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 24.03.2020].
94. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Leberkrebs (C22), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2014 - 2016. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 24.09.2020].
95. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, rohe Rate in Deutschland, Leberkrebs (C22), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2014 - 2016. Stand: 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 24.03.2020].
96. Roche Pharma AG. Technische Beschreibung des epidemiologischen Modells. Stand: 09.2020; 2020.
97. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014 Zusatzauswertungen: Leberkrebs C22 – Verteilung nach histologischem Typ. Stand: 06.12.2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken_Online/kid_2017_c22_histologie.png [aufgerufen am: 24.09.2020].
98. Geschwind J-F, Kudo M, Marrero JA, Venook AP, Chen X-P, Bronowicki J-P et al. TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular

- Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON. *Radiology*; 279(2):630–40, 2016. doi: 10.1148/radiol.2015150667.
99. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*; 65(6):1140–7, 2016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.
100. Hocquelet A, Balageas P, Laurent C, Blanc J-F, Frulio N, Salut C et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients. *Int J Hyperthermia*; 31(7):749–57, 2015. doi: 10.3109/02656736.2015.1068382.
101. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology*; 55(5):1432–42, 2012. doi: 10.1002/hep.24812.
102. Gory I, Fink M, Bell S, Gow P, Nicoll A, Knight V et al. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol*; 50(5):567–76, 2015. doi: 10.3109/00365521.2014.953572.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom) vom 22.03.2019.
104. Ganslmayer M, Hagel A, Dauth W, Zopf S, Strobel D, Müller V et al. A large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre: aetiology and prognosis now and in a historical cohort. *Swiss Med Wkly*; 144:w13900, 2014. doi: 10.4414/smw.2014.13900.
105. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*; 35(3):421–30, 2001. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00130-1.
106. de Toni EN, Schlesinger-Raab A, Fuchs M, Schepp W, Ehmer U, Geisler F et al. Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. *Gut*; 69(1):168–76, 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318193.
107. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Wörns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol*; 67(1):173–83, 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.007.
108. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo A-B, Cabrera J, Pleguezuelo M, Ayllón M-D et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol*; 41(9):1153–61, 2015. doi: 10.1016/j.ejso.2015.05.023.

109. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 14.04.2020; 2020.
110. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2019. Stand: 23.06.2020. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D> [aufgerufen am: 17.09.2020].
111. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990), Zeitraum 1999 - 2012. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=26205916&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=561&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=4&p_sprache=D&p_news=&p_janein=J [aufgerufen am: 17.09.2020].
112. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. Stand: 06.2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 16.09.2020].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	1x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
+ Avastin® oder Bevacizumab		1x alle 21 Tage	17,4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung	2x täglich	365	1
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung, mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg	1x täglich	365	1
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-B) in Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich	Kontinuierlich	Kontinuierlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab

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

Die Fachinformation enthält keine Angaben zur maximalen Behandlungsdauer. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Bevacizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Bevacizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg/kg Bevacizumab alle drei Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Bevacizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (1).

Die Fachinformation enthält keine Angaben zur maximalen Behandlungsdauer. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Angaben zum Behandlungsmodus von Sorafenib

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Sorafenib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 400 mg. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt. (2)

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert auf ein Jahr 365 Behandlungstagen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Lenvatinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Lenvatinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 12 mg (drei 4 mg-Kapseln) bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist, oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (3).

Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer rechnerisch standardisiert auf ein Jahr 365 Behandlungstagen entspricht.

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 365 Behandlungstagen entspricht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	1x alle 21 Tage	17,4
+ Avastin® oder Bevacizumab		<u>Avastin®</u> 1x alle 21 Tage	<u>Avastin®</u> 17,4
		<u>Bevacizumab</u> 1x alle 21 Tage	<u>Bevacizumab</u> 17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung	2x täglich	365
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung, mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg	1x täglich	365
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-B) in Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	17,4	1.200 mg	20.880 mg (17,4x 1.200 mg)
+ Avastin® oder Bevacizumab		17,4	<u>Avastin®</u> 1.155 mg; 3x 400 mg	<u>Avastin®</u> 20.880 mg (17,4x 3x 400 mg)
			<u>Bevacizumab</u> 1.155 mg; 3x 400 mg	<u>Bevacizumab</u> 20.880 mg (17,4x 3x 400 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung	365	2x 200 mg 2x täglich	1.460 Tabletten à 200 mg 292.000 mg (365x 2x 2x 200 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung, mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg	365	3x 4 mg 1x täglich	1.095 Hartkapseln à 4 mg 4.380 mg (365x 3x 4 mg)
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh-B) in Erstlinienbehandlung	Kontinuierlich	Kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Bevacizumab, das individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert wird, wurde der Durchschnittswert für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes berechnet (4). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg. 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 17,4 Zyklen entspricht dies damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.880 mg (17,4x 1.200 mg) Atezolizumab.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Bevacizumab

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Bevacizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle drei Wochen (1). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt dies 1.150 mg Bevacizumab pro Gabe, was 3 Durchstechflaschen à 400 mg Bevacizumab entspricht.

Bei einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht dies unter Berücksichtigung des Verwurfs damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 20.880 mg (17,4x 3x 400 mg) Bevacizumab.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sorafenib

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Sorafenib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 400 mg Sorafenib zweimal täglich. Dies entspricht 4 Tabletten à 200 mg Sorafenib täglich. (2)

Bei einer maximalen Anzahl von 365 Behandlungstagen entspricht dies damit einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 292.000 mg (365x 4x 200 mg) Sorafenib, was 1.460 Tabletten entspricht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für Lenvatinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg einmal täglich 12 mg Lenvatinib. Dies entspricht 3 Hartkapseln à 4 mg Lenvatinib täglich (3).

Bei einer maximalen Anzahl von 365 Behandlungstagen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.380 mg (365x 3x 12 mg) Lenvatinib, was 1.095 Hartkapseln entspricht.

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 365 Behandlungstagen entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atezolizumab	4.573,76 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	4.307,30 €
+ Avastin® oder Bevacizumab	1.669,54 € (Avastin® 400 mg, 1 Durchstechflasche)	1.573,23 €
	1.513,90 € (Aybintio® 25 mg/ml 400 mg, 1 Durchstechflasche)	1.426,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sorafenib	4.751,50 € (Nexavar® 200 mg Filmtabletten, 112 Stück)	4.474,63 €
Lenvatinib	1.585,28 € (Lenvima® 4 mg Hartkapseln, 30 Stück)	1.493,91 €
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Stand: 01.10.2020 Anmerkung: Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers in Höhe von 16 % zugrunde.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 4.573,76 € (inklusive 16 % Mehrwertsteuer; gültig bis zum 31.12.2020) folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 4.307,30 €(5).

Angaben zu den Kosten von Avastin® 400 mg

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.669,54 €(inklusive 16 % Mehrwertsteuer; gültig bis zum 31.12.2020) folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 94,54 €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 1.573,23 €(5).

Angaben zu den Kosten von Bevacizumab 400 mg:

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.513,90 €(inklusive 16 % Mehrwertsteuer; gültig bis zum 31.12.2020) folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 85,42 €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 1.426,71 €(5).

Angaben zu den Kosten von Sorafenib 200 mg

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 4.751,50 €(inklusive 16 % Mehrwertsteuer; gültig bis zum 31.12.2020) folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 275,10 €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 4.474,63 €(5).

Angaben zu den Kosten von Lenvatinib 12 mg:

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.585,28 €(inklusive 16 % Mehrwertsteuer; gültig bis zum 31.12.2020) folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 89,60 €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 1.493,91 €(5).

Angaben zu den Kosten von Best-Supportive-Care

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
+ Avastin® oder Bevacizumab		Entfällt	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung, mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg	Entfällt	-	-
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh B) in Erstlinienbehandlung	Entfällt	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zwingend erforderlich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	-

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Entfällt	-	-	-

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
+ Avastin® oder Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Summe					2.470,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	Entfällt	-	-	-	-
Lenvatinib	Entfällt	-	-	-	-
BSC	Entfällt	-	-	-	-

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 (u.a. (6)).

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. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Nach der Hilfstaxe“ (Stand: 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 15. August 2020) „fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an.“

Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die

Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ (6).

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € pro applikationsfertiger Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe abgebildet (7, 8).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung	74.947,02 €	-	1.235,40 €	76.182,42 €	
+ Avastin® oder Bevacizumab		<u>Avastin®:</u>	82.122,61 €	-	1.235,40 €	83.358,01 €
		<u>Bevacizumab:</u>	74.474,26 €	-	1.235,40 €	75.709,66 €
Summe			149.421,28 €– 157.069,63 €	-	2.470,80 €	151.892,08 €– 159.540,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung	58.330,00 €	-	-	58.330,00 €	
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose) in Erstlinienbehandlung mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg	54.527,72 €	-	-	54.527,72 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Child-Pugh B) in Erstlinienbehandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Stand: 01.10.2020 Quelle zur Berechnung: (9)					

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 ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC in Erstlinienbehandlung, für welche Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden kann, beträgt geschätzt 3.147 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.5).

Etwa 60 – 80 % der HCC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem inkurablen intermediären oder fortgeschrittenen Stadium, in welchem lediglich einige lokoregionäre und systemische Therapien mit ausschließlich palliativer Intention angeboten werden können (10–12). Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbarem HCC sind sowohl in Bezug auf Wirksamkeit als auch auf Verträglichkeit unbefriedigend und der therapeutische Bedarf in diesem Anwendungsgebiet ist hoch.

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

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

Therapieoptionen

Im Anwendungsgebiet stehen derzeit die Kinaseinhibitoren Sorafenib und Lenvatinib als zielgerichtete zugelassene Erstlinientherapien zur Verfügung. Einzig Sorafenib wird derzeit in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und gilt seit zehn Jahren als Therapiestandard (13). Durch die Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab steht eine neue, wirksame und verträgliche Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC zur Verfügung, die dem bisherigen Therapiestandard Sorafenib in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit deutlich überlegen ist. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ist zurzeit der einzige im Anwendungsgebiet zugelassene Checkpoint-Inhibitor.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile direkte Kontraindikationen vor. Bevacizumab sollte nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, sowie während der Schwangerschaft (1).

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 Bevacizumab vor, weshalb diesbezüglich keine Angaben gemacht werden können.

Aufteilung ambulant / stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination Bevacizumab 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 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

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

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zu den jeweiligen Verbräuchen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen. Zur Definition des „unisex-Standardpatienten“ zur Berechnung des Verbrauchs von Bevacizumab wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2017) zurückgegriffen.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.10.2020, inklusive 16 % Mehrwertsteuer; gültig bis zum 31.12.2020) 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. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige

Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 01.10.2020 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) (5). Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einem Gewicht von 77,0 kg wurde berücksichtigt (5).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der möglichen 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 (1–3).

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. Stand 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021700> [aufgerufen am: 13.11.2020].
2. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: 09.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821> [aufgerufen am: 17.09.2020].
3. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191> [aufgerufen am: 17.09.2020].
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 12.06.2020].
5. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe 4.0 zu Tecentriq®, Avastin®, Aybintio®, Nexavar® und Lenvima®. Stand 01.10.2020. URL: www.webapo-info.lauer-fischer.de [aufgerufen am: 01.10.2020].

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung): Stand 2. Juli 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf [aufgerufen am: 07.10.2020].
7. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Stand 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200815_Anlage_3_i.d.F._12.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf [aufgerufen am: 07.10.2020].
8. GKV-Spitzenverband. 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009: Stand 15.08.2020.
9. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2020.
10. Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D et al. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*; 87(3):147–59, 2013. doi: 10.1159/000346743.
11. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol*; 48(3):279–89, 2014. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182a8a793.
12. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T, Lappas K, Graen N, Kunstmann I et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol*; 32(10):1730–8, 2017. doi: 10.1111/jgh.13761.
13. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. Stand: 05.2013. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Tecentriq 1.200 mg entnommen. Dabei wurden die für die Indikation Erstlinienbehandlung des HCC relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt (1).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung

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

Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, gefolgt von Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Dauer der Behandlung

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. 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 3-18: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hepatitis bei Patienten mit HCC	Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn im Normbereich und Anstieg auf > 3 x bis ≤ 10 x ULN <i>oder</i> Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn > 1 x bis ≤ 3 x ULN und Anstieg auf > 5 x bis ≤ 10 x ULN <i>oder</i> Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn > 3 x bis ≤ 5 x ULN und Anstieg auf > 8 x bis ≤ 10 x ULN	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Wenn AST-/ALT-Anstieg auf > 10 x ULN <i>oder</i> Gesamtbilirubin Anstieg auf > 3 x ULN	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
	Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad-3- oder -4- Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hautausschlag	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (> 2 x ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind, und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Myokarditis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Nephritis	Grad 2 (Kreatininspiegel $> 1,5 - 3,0$ x gegenüber Behandlungsbeginn oder $> 1,5 - 3,0$ x ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4 (Kreatininspiegel $> 3,0$ x gegenüber Behandlungsbeginn oder $> 3,0$ x ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myositis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 - 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder wiederkehrende Grad 3	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen (außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können)
Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts.		

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf \leq Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht

mit einer systemischen Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \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.

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

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

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

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

Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchtern-glucose $>$ 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit

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

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

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

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

Immunvermittelte Neuropathien

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

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

Immunvermittelte Pankreatitis

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

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

Immunvermittelte Myokarditis

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

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

Immunvermittelte Nephritis

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

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

Immunvermittelte Myositis

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei hepatozellulärem Karzinom

Die Daten von HCC-Patienten mit Child-Pugh-Score-B-Lebererkrankung, die mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelt wurden, sind sehr begrenzt und es liegen derzeit keine Daten für HCC-Patienten mit Child-Pugh-Score-C-Lebererkrankung vor.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko und bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelt wurden, wurden Fälle von schweren gastrointestinalen Blutungen, einschliesslich tödlicher Ereignisse, berichtet. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden. Bevacizumab sollte bei Patienten, bei denen unter der Kombinationsbehandlung Blutungen von Grad 3 oder 4 auftreten, dauerhaft abgesetzt werden. Bitte beachten Sie die Fachinformation von Bevacizumab.

Diabetes mellitus kann während der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auftreten. Ärzte sollten den Blutzuckerspiegel je nach klinischer Indikation vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab überwachen.

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 Gehirnmastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C, Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion bzw. unzureichender Funktion von Endorganen. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in

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

Patientenpass

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

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

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der HaltbarkeitUngeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Lösung ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für bis zu 24 Stunden bei $\leq 30\text{ °C}$ und für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatisch wirkende Substanzen und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung

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

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

Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

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

Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

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

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

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

Beseitigung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

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

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Die **Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll folgende Kernaussagen enthalten:
 - Relevante Informationen (z.B. Schwere, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, soweit zutreffend) für folgende Sicherheitsrisiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Tecentriq:

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-19: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

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

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

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

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Die vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der E.U. SmPC in den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCP) Patientenpass</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: W040486 (Beobachtungsstudie) Beurteilung der Effektivität von Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen. Die Schulungsmaterialien dienen der Früherkennung bezüglich der folgenden wichtigen immunvermittelten Risiken und wie diese zu behandeln sind: Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Endokrinopathien, Neuropathien, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis und infusionsbedingte Reaktionen.</p>
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)	
Evidenz für die Verbindung des Risikos mit dem Medikament	Daten aus klinischen Studien
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Eine italienische Studie bei Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren ergab, dass das Risiko für Typ-1-Diabetes bei Männern fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 1,70 [1,21; 2,38]) (Bruno et al. 2005). Derzeit sind keine Risikofaktoren bekannt, die individuelle Patienten prädisponieren können, nach Behandlung mit Atezolizumab einen immunvermittelten Diabetes zu entwickeln.</p> <p>Es gibt keine bekannten Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer immunvermittelten Hypo- oder Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis bei individuellen mit Atezolizumab behandelten Patienten assoziiert sind.</p>

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

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

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

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

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

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

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

Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studie WO29635</p>
---	---

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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.

3.4.6 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.

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der EPAR-PI (European Public Assessment Report – Product Information) und Risk Management Plan Version 14, sowie Fachinformation zu Tecentriq® in der aktuellen Version dargestellt. (1–3)

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. Stand 10.2020.
URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021700> [aufgerufen am: 13.11.2020].
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®: Stand XXXX. URL: XXXX [aufgerufen am: XXXXXX].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Atezolizumab EU RMP Version 14; 2020.

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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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 4, 4.2 Art der Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Oktober 2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2020/Quartal 4 verwendet (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. Stand 10.2020.
URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021700> [aufgerufen am: 13.11.2020].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2020 vom 02.10.2020. URL:
https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2020.pdf [aufgerufen am: 07.10.2020].