

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 als Monotherapie zur  
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit  
fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte  
Therapie ungeeignet sind

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

Stand: 20.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status (52) .....	16
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project (8. Auflage) (57, 59, 60).....	17
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC8 (57, 61) .....	18
Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2017–2019 (76). ....	23
Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen* für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland, 2020/2022 .....	23
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2024-2029 .....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Frage kommen, Prognose für 2024 .....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	57
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	58
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung für Tecentriq, intravenös bzw. subkutan verabreicht ..	65
Tabelle 3-20: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq .....	66
Tabelle 3-21: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3).....	90

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 94

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	26

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIE	Autoimmunerkrankung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma-Isoform B
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CRISP-Register	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomographie
DCO	Death Certificate Only
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
EBM	Einheitliche Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom ( <u>Hepatocellular carcinoma</u> )
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzellen (Immune cells)
ICD	International Classification of Diseases
IgG1	Immunglobulin G1
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten rat sarcoma
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorization holder)
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI-CTCAE	National Cancer Institut-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosinkinase
PD-L1	Programmed death ligand 1
PE	Polyethylen
PP	Polypropylen
PO	Polyolefin
PVC	Polyvinylchlorid
RET	Protoonkogen, Rearranged during transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	C-Ros Oncogene 1
s.c.	Subkutan
SCARs	Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (Severe cutaneous adverse reactions)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TC	Tumorzellen (Tumour cells)
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normalgrenze (Upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (Unite States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab für das hier vorliegende Dossier lautet:

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small cell lung cancer, NSCLC), die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) (1, 2).

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

- a) Für Patienten mit einer Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen (Tumour cells, TC):
  - Pembrolizumab als Monotherapie
  - oder
  - Cemiplimab als Monotherapie
- b) Für Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC
  - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.

### 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 24. Februar 2023 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-311) (3).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende ZVT bestimmt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % auf TC, die als Platin-ungeeignet angesehen werden und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab Monotherapie:

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT. Der Ausschluss von Patienten mit epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor, EGFR)-Mutation oder anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-Translokation findet sich im Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Zudem wurden mit der Zulassung die Auswahlkriterien für eine Platin-Uneignung in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genauer definiert. Für die Wahl der ZVT hat dies aus Roche-Sicht keinen Einfluss.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die Beratung durch den G-BA ist die Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier (3).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700> [aufgerufen am: 29.08.2024].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® SC 1.875 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266> [aufgerufen am: 29.08.2024].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-311: Datum des Gespräches: 24.02.2023; 2023.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (1). Im Jahr 2020 betrug die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland 56.690 Patienten (2). Bei Männern war das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 22,2 % die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste mit einem Anteil von 16,3 % (3).

Unbehandelt ist die Prognose des metastasierten NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten ungünstig (3). Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) betragen die gemittelten relativen 5-Jahres-Überlebensraten nur 19 % für betroffene Männer und 25 % für betroffene Frauen (3). Mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.4). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich (4, 5).

Seit Langem gilt das Rauchen als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. Laut Einschätzung der International Agency for Research on Cancer (IARC) steigt das Risiko für die Entstehung von Lungenkarzinomen jedweder histologischer Typisierung bei beiden Geschlechtern proportional zur Exposition – mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie der Dauer des Nikotinkonsums – an (6). So haben beispielsweise aktive männliche Raucher ein 24-fach höheres Risiko, ein Lungenkarzinom zu entwickeln, als lebenslange Nichtraucher (7, 8). Nach Angabe des RKI können bei Männern bis zu neun von zehn, bei Frauen etwa acht von zehn Erkrankungen auf aktives Rauchen zurückgeführt werden (3). Das Risiko ist durch Passivrauchen ebenfalls erhöht (9–11). Neben dem Rauchen zählen die Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarz- und Nickelstäuben, Radon oder ionisierender Strahlung, sowie Belastungen durch Dieselmotorabgase und Feinstaub zu den Risikofaktoren (3, 9, 11). Beruflich exponierte Personen sind stärker gefährdet, da für die genannten Faktoren das Risiko mit Menge und Dauer der Belastung korreliert. Eine berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen wird für etwa 9 – 15 % aller Fälle von Lungenkarzinomen verantwortlich gemacht (3, 9). Bedingt durch den demografischen Wandel in der Bundesrepublik Deutschland kam es in den vergangenen 10 Jahren zu einer stetigen Zunahme der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre sind die

Inzidenzraten bei Männern rückläufig, wohingegen bei Frauen die Häufigkeit der Erkrankung weiterhin kontinuierlich zunimmt.

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

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden traditionell zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das NSCLC ist mit etwa 80 - 85 % am häufigsten vertreten, mit 10 – 15 % kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC) seltener vor. Weitere Formen - wie Karzinoide - nehmen nur einen geringen Anteil unter 5 % ein (3, 12). Die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC ist klinisch besonders wichtig, da zur Behandlung unterschiedliche Strategien erforderlich sind (9). Innerhalb der Gruppe des NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40 % den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25 – 30 %, großzelligen Karzinomen mit 10 – 15 % und anderen Subtypen mit weniger als 15 % Häufigkeit (12). In Abgrenzung zu Plattenepithelkarzinomen werden Adenokarzinome, großzellige Karzinome und andere Subtypen des NSCLC als Nicht-Plattenepithelkarzinome zusammengefasst.

In den letzten Jahren hat die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher kanzerogener Veränderungen des Zellgenoms, an Bedeutung gewonnen. Veränderungen, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen können, sind von besonderem Interesse (13–16). Die Diagnostik therapierelevanter Treibermutationen (ALK, BRAF, EGFR, KRAS G12C, MET Exon 14 Skipping, NTRK1, RET, ROS1) wird bei allen Patienten vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen (9).

Als häufigste molekulare Abweichung finden sich bei etwa 30 % der NSCLC-Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen Mutationen des Kirsten rat sarcoma-Gens (KRAS) (17, 18). Mutationen des EGFR, die eine Zielstruktur für die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren bieten (19–24), kommen bei 10,3 % – 14,2 % der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom im fortgeschrittenen Stadium vor (25, 26).

Etwa 2 – 7 % aller Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC weisen ein durch Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf (27–29). Für den deutschen Versorgungskontext geht man von einem Anteil von 2,0 % bis 5,1 % der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus, die eine ALK-Translokation aufweisen (26, 30, 31). Für diese genannten Treibermutationen wurden in den letzten Jahren zielgerichtete Therapien zugelassen, welche die Prognose verbessert haben. (32, 33).

Als weitere weniger häufig verbreitete krebsfördernde genetische Veränderungen des NSCLC wurden bei jeweils etwa 1 % bis 3 % der Patienten folgende Mutationen identifiziert: C-Ros Oncogene 1 (ROS1)-Fusionen, Rapidly accelerated fibrosarcoma-Isoform B (BRAF)-Mutationen, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2)-Mutationen, Protoonkogen, rearranged during transfection (RET)-Fusionen, Neurotrophe Tyrosinkinase (NTRK)-Fusionsgene und Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (MET)-Exon-14-Skipping-Mutationen (34–38). Für alle genannten

molekularen Veränderungen gibt es mittlerweile zugelassene Therapien (39–44). Weitere zielgerichtet wirkende Medikamente befinden sich in der klinischen Entwicklung (9, 28, 45).

Neben den Mutationsanalysen der oben beschriebenen Zielstrukturen ist beim NSCLC die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 auf den Tumorzellen und auf tumorinfiltrierenden Immunzellen relevant. Die PD-L1-Bestimmung wird bei allen Patienten in den operablen Stadien II-III, im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie und bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen (9, 45). Teilweise hängt die Indikation für eine Krebsimmuntherapie bzw. Kombination aus Krebsimmuntherapie mit Chemotherapie von einer positiven Expression von PD-L1 ab (9, 28, 45, 46).

### ***Symptome***

Bei allen Lungenkarzinomtypen treten Symptome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Zu den häufigsten Symptomen zählen Husten, Gewichtsverlust, Atemnot und Brustschmerzen (47, 48). Besonders häufig treten bei den Patienten Brustschmerzen auf. Dieses Symptom beeinträchtigt Patienten stark und kann meist erst durch einen multidisziplinären Therapieansatz verbessert werden. So ist neben einer adäquaten medikamentösen schmerztherapeutischen Versorgung, eine anti-proliferative Therapie und oft auch eine lokale Radiotherapie zur Schmerzlinderung erforderlich (49).

Die Symptome können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt (50). Ein wesentliches Ziel der Therapie des NSCLC besteht daher in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder deren Auftreten hinauszuzögern (50). Ein Therapieansprechen ist Voraussetzung, um Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen zu können.

### ***Diagnose***

Bisher ist in Deutschland noch kein Lungenkarzinomscreening etabliert, jedoch zeigen die Daten aus 8 Studien mit über 90.000 Patienten eine Reduktion der Mortalität durch ein Lungenkrebscreening (51). Entsprechend der positiven Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Durchführung einer low-dose-Computertomographie (CT) zum Screening auf Lungenkrebs bei (ehemals) starken Rauchern ist auf einen zukünftig höheren Anteil früher Diagnosen des NSCLC zu hoffen (51).

Ergibt sich aus der klinischen Allgemeinuntersuchung und einem auffälligen Befund bei der Thorax-Röntgenaufnahme der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden (9).

- Anamnese (Familienanamnese, Begleiterkrankungen und Schadstoffexposition) und Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde)



- Klinische Untersuchung mit Berücksichtigung möglicher Tumorinfiltrationen wie beispielsweise linksseitige Stimmbandparese, Horner-Syndrom, obere Einflusstauung
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)/Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Performance Status (52) (Tabelle 3-1)
- Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber-/Nierenwerte, Gerinnungswerte

Tabelle 3-1: Allgemeinzustand nach ECOG-PS/WHO-Performance Status (52)

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

Als weitere diagnostische Maßnahmen folgen gegebenenfalls eine Spiral-Computer Tomographie des Thorax einschließlich des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren, sowie eine Bronchoskopie oder eine Lungenbiopsie mit Entnahme von Gewebeproben. Die histologische sowie zytologische Untersuchung der Biopsate ist für die Diagnosesicherung (53) und für die Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar, da abhängig von der Histologie unterschiedliche Therapiestrategien empfohlen werden (45). Eine molekularbiologische Untersuchung ist ebenfalls bedeutsam, um die obengenannten Mutationen zu identifizieren.

Weil sich Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms auch nach Stadium unterscheiden, erfolgen im Anschluss an die Basisdiagnostik die Stadieneinteilung mit Erhebung des Lymphknotenstatus und die Untersuchung auf Fernmetastasen. Wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC hat außerdem die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels eine große Bedeutung (54). Bei 20 bis 40 % der Patienten mit NSCLC werden im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen diagnostiziert (9, 55).

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

### ***Klassifikation und Stadieneinteilung***

Das NSCLC wird, wie andere Tumore auch, anhand definierter Deskriptoren der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-2), sowie in Stadien anhand

Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) eingeteilt (Tabelle 3-3) (57). Diese berücksichtigt die Tumorgröße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-) Metastasen (M).

Die aktuell gültige Version 8 der UICC trat im Januar 2017 in Kraft (58).

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project (8. Auflage) (57, 59, 60)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
<b>T</b>	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm oder <b>Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina</b> aber ohne direkte Invasion der Karina Infiltration der viszeralen Pleura oder <b>Tumorbedingte Atelektase oder Pneumonitis</b> die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter <b>Infiltration des Diaphragma</b> , Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
<b>N</b>	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
M	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC8 (57, 61)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

### **Charakterisierung der Zielpopulation und ihre Prognose**

Die Zielpopulation für die Atezolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, nicht für eine operative oder definitive Radiochemotherapie in Frage kommen und deren Erkrankung keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben.

Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Dossier somit auf NSCLC-Patienten, die sich im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB, nicht für eine multimodale Therapie geeignet oder metastasierten Stadium der Erkrankung (Stadium IV)) befinden, als Platin-ungeeignet angesehen werden und in diesem Stadium noch nicht systemisch vorbehandelt sind. Für diese Patienten besteht keine Indikation zur kurativen Resektion, Radiation oder Radiochemotherapie mehr, sondern alle Patienten werden mit palliativer Zielsetzung behandelt. Die Fachinformation erläutert die Uneignung für eine platinbasierte Therapie wie folgt: Patienten im Alter von > 80 Jahren oder mit einem ECOG-PS von 3 oder Patienten mit einem ECOG-PS 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder ältere Patienten ( $\geq 70$  Jahre) in Kombination mit relevanten Komorbiditäten. Relevante Komorbiditäten sind Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind.

Diese Patienten haben eine besonders schlechte Prognose. Zudem ist die Evidenzlage für diese Patienten gering, da sie in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen sind. Sie sind zusätzlich durch ihre limitierten Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt, da fast alle Optionen (Kombinationstherapien, Taxane) aufgrund der zu erwartenden Toxizität als Therapieoption ausscheiden. Für diese Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, keine Behandlung zu erhalten, fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (62).

### **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 Lungenkarzinom gehört zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose (2). Diese wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, aber auch dem Allgemeinzustand und vorhandenen Komorbiditäten bestimmt (9). Bei mehr als der Hälfte der Neuerkrankungen liegen bei Erstdiagnose des NSCLC bereits Fernmetastasen vor (Stadium IV) (3). Die Hälfte aller NSCLC-Fälle werden bei Menschen über 70 Jahre diagnostiziert, die Tumoren dieser Patienten sind zu mehr als 50 % bereits fortgeschritten und mehr als 58 % der

tumorbedingten Todesfälle treten in dieser Altersgruppe auf (63–68). Viele dieser älteren Patienten leiden zusätzlich unter zahlreichen Komorbiditäten.

Die hier vorliegende Zielpopulation für eine Atezolizumab-Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC umfasst erwachsene Patienten, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für die Kriterien zur Platin-Uneignung).

Für diese Patienten ist eine palliative Therapie angezeigt. Grundsätzlich wird bei der Wahl der Therapie von NSCLC-Patienten die Symptomlast, die Tumorgesamtlast und den daraus resultierenden Remissionsdruck, der ECOG-PS, die spezifischen Komorbiditäten und die Patientenpräferenz berücksichtigt (9). Standard der Erstlinientherapie des NSCLC bei Patienten ohne therapierbare Mutation (z.B. EGFR, ALK), die voll therapiefähig sind, eine PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  und einen guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) aufweisen, ist gemäß Leitlinienempfehlung eine Krebsimmunmonotherapie oder alternativ eine Krebsimmuntherapie in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie. Patienten mit einer niedrigen oder fehlenden PD-L1-Expression (PD-L1  $< 50\%$ ) und gutem Allgemeinzustand sollen in der Regel eine Krebsimmuntherapie in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie erhalten.

Das hier vorliegende Anwendungsgebiet umfasst im Gegensatz dazu ausschließlich Patienten, die explizit aufgrund einer Kombination von bestimmten Komorbiditäten, einem höheren Alter und/oder schlechterem Allgemeinzustand nicht für eine platinbasierte Therapie in Frage kommen (vgl. Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Diese genannten Faktoren haben einen direkten Einfluss auf die Therapiefähigkeit von Patienten. Übereinstimmend schränkt auch die S3-Leitlinie die Therapiefähigkeit aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes (ECOG  $\geq 2$ ) und/oder relevanten Komorbiditäten und/oder aufgrund eines höheren Alters ein. In Bezug auf ein höheres Alter stellt die Leitlinie fest, dass dies allein per se kein Grund für eine eingeschränkte Therapiefähigkeit sei. Allerdings gehe mit steigendem Alter zum einen eine veränderte Organfunktion (z. B. veränderte Knochenmarkreserve oder veränderte Pharmakokinetik und -dynamik) einher, zum anderen sei allgemein der Anteil an Patienten mit schlechtem Performance-Status und/oder ausgeprägten Komorbiditäten höher (69). So weisen bei den NSCLC-Patienten insgesamt 20-40 % einen ECOG-PS  $\geq 2$  auf (9). Über die Hälfte der NSCLC-Patienten sind über 70 Jahre alt und fast ein Viertel der Patienten haben drei oder mehr Komorbiditäten (70). Insbesondere im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer Herzinsuffizienz kann es so zu einer höheren Toxizität von medikamentösen Tumorthapien kommen, die geringere Dosen bzw. Therapiepausen oder den Ausschluss von der Standardtherapie erforderlich machen (70). Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Italien zeigen, dass im Schnitt 25 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die eine aktive Erstlinientherapie erhielten, als Platin-ungeeignet eingestuft wurden (71).

Bei Patienten, die aufgrund ihrer Tumorerkrankung eine aktive onkologische Therapie benötigen und einen Therapiewunsch haben, jedoch nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht voll therapiefähig sind, sind die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt. Zudem ist die

Evidenzlage für diese Patienten gering, da sie in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen sind. Für Patienten im Anwendungsgebiet mit PD-L1-Expressionsstatus  $\geq 50\%$  der TC stehen Krebsimmunmonotherapien als zugelassene Therapiemöglichkeiten heute bereits zur Verfügung (9, 28, 45, 46). Für Patienten mit einer niedrigen oder fehlenden PD-L1-Expression (PD-L1  $< 50\%$ ), ECOG  $\geq 2$  und wesentlichen Komorbiditäten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, steht gemäß Leitlinie nur eine Monotherapie mit einem Drittgenerationschemotherapeutikum, z.B. Vinorelbin oder Gemcitabin, zur Verfügung (9, 46). Die Monochemotherapie ist im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie dubblette zwar besser verträglich, aber weniger wirksam als diese. Allerdings zeigt auch die Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin ein charakteristisches Nebenwirkungsprofil und geht insbesondere mit hämatologischer Toxizität einher, was für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet mit durchschnittlich 6-7 Komorbiditäten eine zusätzliche Belastung darstellt (46, 72). Somit besteht insbesondere in diesem Kollektiv nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf.

Mit Atezolizumab steht nun erstmals eine Krebsimmuntherapie für Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $< 50\%$ , die als ungeeignet für eine platinbasierte Therapie eingeschätzt werden, als palliative Erstlinientherapie zur Verfügung. Atezolizumab ist im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin im Gesamtüberleben, bei der Symptomatik und bei der Verträglichkeit überlegen und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für dieses Patientenkollektiv.

Dies hat bereits vor Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zur Empfehlung in den S3-Leitlinien mit dem Hinweis auf Off-Label-Use geführt: NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten  $\geq 70$  Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden (9).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Atezolizumab (Tecentriq®) als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Für diese Patienten kommt keine operative oder definitive Radiochemotherapie in Frage, und deren Erkrankung hat keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (73, 74). Die Fachinformation erläutert die Uneignung für Platin wie folgt: Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit einem ECOG-PS von 3 oder Patienten mit einem ECOG-PS von 2 in Kombination mit relevanten Komorbiditäten oder ein höheres Alter ( $\geq 70$  Jahre) in Kombination mit relevanten Komorbiditäten. Relevante Komorbiditäten sind hierbei definiert als Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Lunge, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie sind.

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

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse gerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (75). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC 7, da alle verwendeten Quellen zu den Stadienangaben noch nicht nach UICC 8 differenzieren (63–66).

#### Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33.0–C34.0) im Jahr 2019 bei 39.453 erkrankten Frauen und 54.029 erkrankten Männern (siehe Tabelle 3-4; gezeigt sind die 5-Jahres-Prävalenzen der drei letzten verfügbaren Jahre) (76).

Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2017–2019 (76).

Altersgruppen [Jahre]	2017		2018		2019	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	693	702	702	679	680	681
45 – 54	3.951	4.395	3.942	4.161	3.625	3.782
55 – 64	10.844	14.100	10.982	14.071	10.997	13.653
65 – 74	12.248	18.879	12.807	18.725	13.251	18.948
> 75	10.052	16.530	10.268	16.804	10.900	16.965
5-Jahres-Prävalenz	37.788	54.606	38.701	54.440	39.453	54.029

Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist von 2017 bis 2019 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern eine leichte Abnahme.

### Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2020 wurden vom RKI 22.590 neuerkrankte Frauen und 34.100 neuerkrankte Männer erfasst (3). Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI 25.000 Neuerkrankungen bei Frauen und 34.700 Neuerkrankungen bei Männern (siehe Tabelle 3-5) (77).

Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen\* für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland, 2020/2022

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Absolute Zahl, RKI (2020)	22.590	34.100
Mittleres Erkrankungsalter (2020)	69	70
Aktueller Trend**	+0,71 %	-1,80 %
Prognose für 2022 (absolute Zahl)	25.000	34.700

\* Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (3, 77)

\*\* Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2019 (75).

Seit Ende der 1990er Jahre wird eine Abnahme der altersstandardisierten Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen (3, 78). Der Tabakkonsum ist mittlerweile auch bei Frauen rückläufig. Durch die lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung werden sinkende Raucheranteile bei Jugendlichen erst in einigen Jahrzehnten einen spürbaren Effekt auf die Erkrankungsraten haben (78).

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2020 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (3). Die Anzahl der an einem Lungenkarzinom neu erkrankten Personen steigt mit zunehmendem Alter an. Dies lässt sich an den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten



ablesen: In den Jahren 2018 und 2019 sind es bei Frauen die Altersgruppen 70 bis 74 Jahre, die am stärksten von bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen waren. Bei Männern war es die Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen (79).

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

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor.

Es gibt derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen von Patienten im Anwendungsgebiet. Die Patientenzahlen wurde daher mit einem inzidenzbasierten Modell gerechnet, welches in vorangegangenen Dossiers in der Erstlinientherapie des NSCLC verwendet und seitens des IQWiG und des G-BA anerkannt wurde (31, 78, 80, 81).

Die Inzidenzangaben für das Lungenkarzinom reichen aktuell bis zum Jahr 2019 (letzte Abfrage: 09.08.2024). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit bis zum Jahr 2022 erstellt (3). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Patientenzahlen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2029 prognostiziert.

### **Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen**

- Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche aber nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzraten deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist (79).
- Es wird außerdem angenommen, dass die Rate, mit der Patienten auf eine PD-L1-Expression, ALK-Translokation und EGFR-Mutation getestet werden, 100 % beträgt. Analysen des Versorgungsalltags zeigen, dass aktuell nur zwischen 60 % – 70 % der Patienten auf PD-L1, ALK und EGFR getestet werden (82).
- Keine Einschränkung auf Patienten in Stadium IIIB, die für eine operative oder definitive Radiochemotherapie nicht mehr in Frage kommen. Angaben von Experten zum Anteil der Patienten in Stadium IIIB/C schwanken zwischen 11 % und 40 % (83). Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten werden die Zahlen in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt. Dies kann zu einer Überschätzung der Fallzahlen führen.
- Keine weitere Einschränkung der Patienten, die für eine platinbasierte Therapie nicht geeignet sind mittels der in der IPSOS Studie unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Auswahlkriterien. Da gewisse Auswahlkriterien schon bei Punkt 7 des epidemiologischen Modells berücksichtigt wurden (z.B. Alter > 70 Jahre, Komorbiditäten oder ein schlechter ECOG-PS) würde dies zu Teilüberschneidungen der Kriterien und somit zu Unsicherheiten führen. Dadurch kann es ebenfalls zu einer leichten Überschätzung der Fallzahlen kommen.

Das epidemiologische Modell basiert auf folgenden Schritten:

(1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Berechnung des Anteils der Patienten

(2) mit NSCLC (bezogen auf 1)

(3) mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadien IIIB-IV) (bezogen auf 2)

(4a) bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt (bezogen auf 3)

(4b) bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 3)

(5) bei denen keine EGFR-Mutation und keine ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 3)

(6a) bei denen eine PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC vorliegt (bezogen auf 5)

(6b) bei denen eine PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC vorliegt (bezogen auf 5)

(7) die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (bezogen auf 6a und 6b)

(a) mit PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC

(b) mit PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC

(8) die eine Erstlinientherapie erhalten (bezogen auf 7a und 7b)

(a) mit PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC

(b) mit PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC

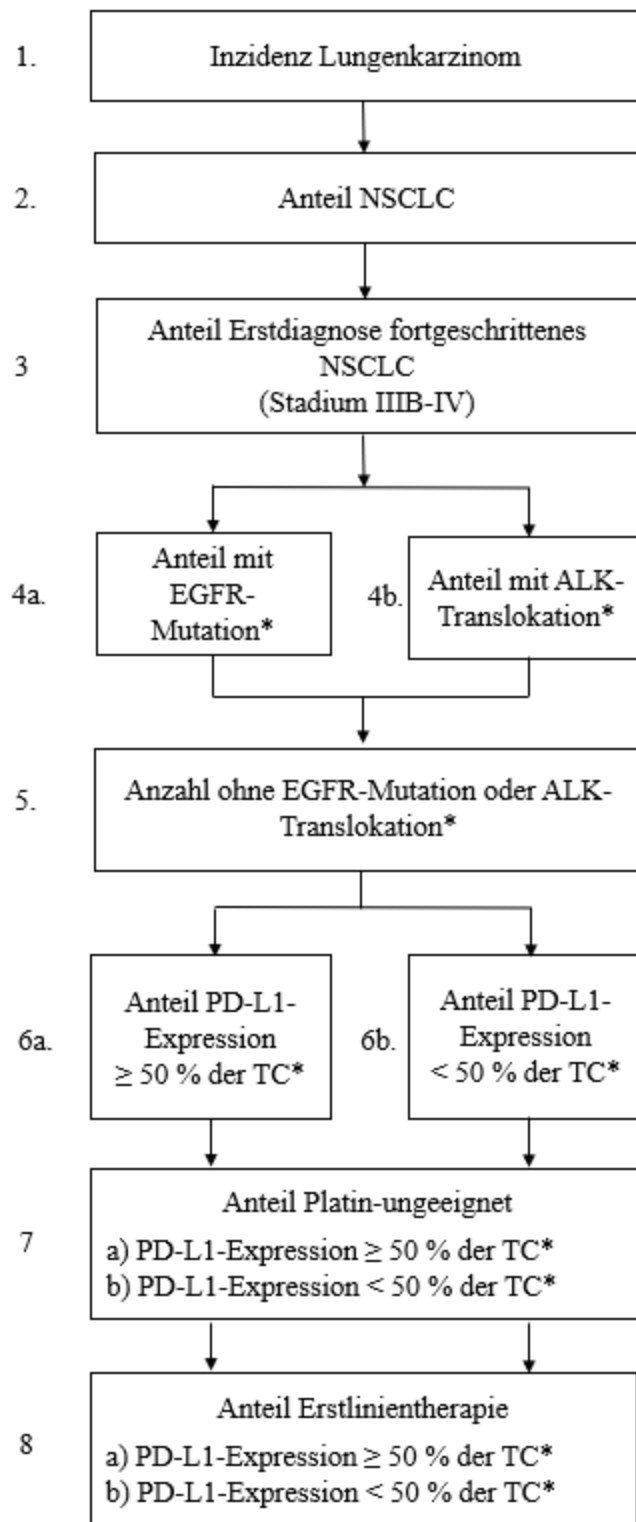


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

\* Annahme: 100 % Testrate

Im Folgenden wird bei jedem Schritt eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist in einer Excel Tabelle in Modul 5 dieses Dokuments enthalten (75).

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

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (3). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (84). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2020 bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt (85).

Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von **63.369 Patienten** (27.863 Frauen und 35.506 Männer) mit einem Lungenkarzinom im Jahr 2024.

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

Der Anteil von Patienten mit NSCLC an allen Patienten mit Lungenkarzinom wurde aus dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ entnommen (64). Von den Fallmeldungen mit erstdiagnostiziertem Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2014 (Nicht-DCO [Death Certificate Only]-Fälle, n = 261.707) ermittelt das IQWiG einen Anteil von **73,6 % – 83,6 %** mit NSCLC. Diesen Anteil zog der G-BA bereits im Rahmen früherer Nutzenbewertungsbeschlüsse zum NSCLC (86–90) heran.

Basierend auf 63.369 Neuerkrankungen mit einem Lungenkarzinom für das Jahr 2024 ergeben sich somit **46.640 – 52.976** Patienten mit NSCLC.

### ***Ad (3) Anteil der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadien IIIB-IV)***

Basierend auf früheren Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA zum fortgeschrittenen NSCLC, wird für den Anteil an neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im UICC Stadium IIIB-IV eine Spanne von **51,8 % – 61,6 %** herangezogen (87–90). Die Angaben beziehen sich auf 4 Quellen (63–66). Die Untergrenze von 51,8 % der Patienten im Stadium IIIB oder IV (UICC 7) basiert auf der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. mit Angaben zu insgesamt 732 Patienten, bei denen zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 ein NSCLC neu diagnostiziert wurde (65). Für die Obergrenze wird die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung Studie herangezogen (66). Hier befanden sich 61,6 % von insgesamt 513 neu diagnostizierten Patienten im Stadium IIIB oder IV (UICC 6).

Dies entspricht **24.159 – 32.634** NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des NSCLC zu ermöglichen, wird in Anlehnung an die Tragenden Gründe der G-BA Beschlüsse zu anderen Erstlinienverfahren z. B. Atezolizumab (NSCLC, PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  auf TC oder  $\geq 10\%$  auf Immunzellen (Immun cells, IC), EGFR/ALK-negativ, Erstlinie), Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie) und Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie) auf die Darstellung der Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredierten, verzichtet (30, 91, 92).

***Ad (4a) Anteil der Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt***

Patienten mit einer EGFR-Mutation werden aus der Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet herausgerechnet, da sie nicht vom Anwendungsgebiet nach Abschnitt 5.1 der Fachinformation umfasst sind. Dazu liegen aus früheren Nutzenbewertungsverfahren Auswertungen des prospektiven CRISP-Registers (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) (Griesinger et al.) und Ergebnisse der Beobachtungsstudie REASON vor (25, 26, 30, 86, 93, 94). Basierend auf diesen Ergebnissen liegt der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer EGFR-Mutation bei **10,3 % – 14,2 %**. Dies entspricht, bezogen auf Ad (3), **2.488 – 4.634** Patienten bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt.

***Ad (4b) Anteil der Patienten, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt***

Patienten mit einer ALK-Translokation werden ebenfalls aus der Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab herausgerechnet, da sie nicht vom Anwendungsgebiet nach Abschnitt 5.1 der Fachinformation umfasst sind. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib wurde eine Metaanalyse zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt, erstellt (31). Basierend auf diesen Ergebnissen und den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Cemiplimab, wurde die untere Spanne dieser Auswertung von **2,0 %** herangezogen (30, 31). Die Obergrenze von **5,1 %** wurde basierend auf dem Nutzenbewertungsverfahren von Cemiplimab der o.g. Publikation von Griesinger et al. entnommen (26, 30).

Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation liegt somit bei **2,0 % – 5,1 %**. Dies entspricht, bezogen auf Ad (3), **483 – 1.664** Patienten, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt.

***Ad (5) Anzahl der Patienten, bei denen keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt***

Die Anzahl der Patienten mit positiver EGFR-Mutation und ALK-Translokation, die unter Ad (4a) und Ad (4b) berechnet wurden, werden addiert (2.972 – 6.298 Patienten) und jeweils von der Anzahl Patienten aus Ad (3) abgezogen. Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad (3) berechneten Patienten, einer Anzahl von **21.188 – 26.335** Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

**Ad (6a) Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der Tumorzellen**

Der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC wurde aus den tragenden Gründen des G-BA zu früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (30, 87, 94). Die Angaben beziehen sich auf zwei klinische Studien, in die jeweils Patienten mit NSCLC im Stadium IV und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zur Erstlinientherapie eingeschlossen wurden (95, 96). Der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC betrug dort **25,9 % – 28,9 %**. Dieser Anteil wird in Analogie der G-BA Beschlüsse zu Selpercatinib und Cemiplimab auch für das Stadium IIIB angenommen. Dies entspricht einer Anzahl von **5.488 – 7.611** Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC.

**Ad (6b) Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC**

Unter Berücksichtigung der unter Ad (6a) aufgeführten Studien, beträgt der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC im Umkehrschluss **71,1 % – 74,1 %**. Dies entspricht einer Anzahl von **15.064 – 19.514** Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC.

**Ad (7) Anteil der Patienten, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind**

Um den Anteil der Patienten zu ermitteln, die als Platin-ungeeignet angesehen werden, wurde auf publizierte Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Italien zurückgegriffen. In die Studie MOON-OSS wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV, ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS)  $< 50$  % eingeschlossen. Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der Patienten, die im jeweiligen Studienzeitraum zwischen Januar 2015 und Juni 2017 eine aktive Erstlinientherapie erhielten, wurden im Mittel 25 % (Spanne 10 % – 30 %) als Platin-ungeeignet eingestuft und erhielten dementsprechend keine platinbasierte Kombinationstherapie. Die Entscheidung ob ein Patient für eine platinbasierte Kombinationstherapie geeignet war, erfolgte durch den behandelnden Arzt. Die wichtigsten klinischen Auswahlkriterien, die die Ärzte als Grund für die Einstufung als Platin-ungeeignet nannten, waren ein höheres Alter ( $> 70$  Jahre), Komorbiditäten und ein schlechter ECOG-PS ( $\geq 2$ ) (71).

Es finden sich in der Literatur nur Quellen zu Anteilen einzelner Komorbiditäten, nicht jedoch mehrerer Komorbiditäten gleichzeitig. Dadurch ist anhand dieser Quellen keine valide Schätzung des Anteils multimorbider Patienten möglich. Die Nichtberücksichtigung der Schnittmenge würde zu einer großen Unsicherheit der Anteile führen.

Da keine weiteren Publikationen zum Anteil Platin-ungeeigneter Patienten identifiziert werden konnten, wurde in Ermangelung weiterer Angaben, die o. g. Spanne von **10 % – 30 %** für die weiteren Berechnungen herangezogen. Da aus der Literatur keine Unterschiede zur Platin-Eignung in Bezug auf den PD-L1-Expressionstatus bekannt sind, wird davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch für Patienten mit einem PD-L1 TPS  $\geq 50$  % gilt.

Aufgeteilt nach PD-L1-Expressionstatus bezogen auf Ad (6a) und Ad (6b) ergibt sich folgende Anzahl an Patienten, die als Platin-ungeeignet angesehen werden:

- a) Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC: **549 – 2.283** Patienten
- b) Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC: **1.506 – 5.854** Patienten

#### ***Ad (8) Anteil der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten***

Nicht alle NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium erhalten eine Erstlinientherapie. Gerade bei Patienten, die als Platin-ungeeignet angesehen werden, handelt es sich oft um Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und ältere Patienten mit erheblichen Komorbiditäten, bei denen die Wahrscheinlichkeit keine Therapie zu erhalten, wesentlich höher ist als bei Patienten, die diese Faktoren nicht aufweisen. Zur Bestimmung des Anteils der Platin-ungeeigneten Patienten, die keine Erstlinientherapie erhalten, wurden Daten aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank herangezogen (62, 97). Eingeschlossen in die Analyse wurden Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, welche zwischen 2017 und 2022 diagnostiziert wurden. Rund ein Viertel (24 %) der 22.575 analysierten Patienten wiesen einen ECOG-PS von 2-3 auf. Von diesen Patienten erhielten 37 % keine Behandlung (62).

Die zweite Auswertung bezieht sich ebenfalls auf Daten aus der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank. Analysiert wurden die Behandlungsmuster in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zwischen 2011 und 2020. Von 58.145 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC waren 6.528 Patienten über 80 Jahre alt und 8.611 Patienten wiesen einen ECOG-PS von  $> 2$  auf. Der Anteil der Patienten über 80 Jahre, der keine dokumentierte Behandlung erhielt, betrug im Jahr 2020, dem neuesten dokumentierten Jahr, 33 %. Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS  $> 2$ , der keine dokumentierte Behandlung erhielt, betrug im Jahr 2020 35 % (97).

In Ermangelung weiterer geeigneter Daten aus Deutschland und/oder Europa wird für die Bestimmung des Anteils der Platin-ungeeigneten Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, auf die beiden Auswertungen der US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank zurückgegriffen und eine Spanne gebildet. In den beiden Auswertungen erhielten 33 % – 37 % der Patienten mit schlechtem ECOG-PS und/oder hohem Alter keine Erstlinientherapie. Im Umkehrschluss erhielten somit **63 % – 67 %** eine Erstlinientherapie. Es gibt keine Hinweise dafür, dass sich dieser Anteil in Abhängigkeit vom PD-L1-Status ändert.

Aufgeteilt nach PD-L1-Expressionstatus ergibt sich folgende Anzahl an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten:

- a) Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % der TC: **346 – 1.530** Patienten
- b) Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % der TC: **949 – 3.922** Patienten

**Zusammenfassung:**

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms (63.369 Patienten)  
Berechnung des Anteils der Patienten
- (2) mit NSCLC (bezogen auf 1) (46.640 – 52.976 Patienten)
- (3) mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadien IIIB-IV) (bezogen auf 2) (24.159 – 32.634 Patienten)
- (4a) bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt (bezogen auf 3) (2.488 – 4.634 Patienten)
- (4b) bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 3) (483 – 1.664 Patienten)
- (5) bei denen keine EGFR-Mutation und keine ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 3) (21.188 – 26.335 Patienten)
- (6a) bei denen eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der TC vorliegt (bezogen auf 5) (5.488 – 7.611 Patienten)
- (6b) bei denen eine PD-L1-Expression  $< 50\%$  der TC vorliegt (bezogen auf 5) (15.064 – 19.514 Patienten)
- (7) die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind (bezogen auf 6a und 6b)
  - (a) mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der TC (549 – 2.283 Patienten)
  - (b) mit PD-L1-Expression  $< 50\%$  der TC (1.506 – 5.854 Patienten)
- (8) die eine Erstlinientherapie erhalten (bezogen auf (7a und 7b)
  - (a) mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der TC (346 – 1.530 Patienten)
  - (b) mit PD-L1-Expression  $< 50\%$  der TC (949 – 3.922 Patienten)

Die Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab umfasst für das Jahr 2024 **1.295 bis 5.452 Patienten** (siehe Tabelle 3-6). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet.

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (75).

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

Wie bereits oben beschrieben, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme bei Frauen beobachtet. Diese unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft fortsetzen (78).



Deshalb wurde zur Prognose der inzidenten Lungenkrebsfälle dem RKI gefolgt und es wurden anhand einer Joinpoint Regression auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt.

Das RKI prognostiziert 25.000 Frauen und 34.700 Männer, die in 2022 an einem Lungenkarzinom neu erkranken (3). Mit der oben beschriebenen eigenen Modellierung werden für das Jahr 2022 25.952 Frauen und 35.534 Männer prognostiziert. Im Vergleich weichen die Ergebnisse der Hochrechnungen leicht voneinander ab, da in der Prognose vom RKI die Zahlen von 2019 noch nicht berücksichtigt wurden und auf einer älteren Bevölkerungsvorausberechnung basiert.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Atezolizumab in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (siehe Tabelle 3-6):

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2024-2029

<b>Jahr</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>a</sup>	84.621	84.757	84.877	84.978	85.056	85.114
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) <sup>b</sup>	63.369	64.718	66.192	67.704	69.288	70.924
Inzidenz NSCLC <sup>c</sup>	46.640 – 52.976	47.632 – 54.104	48.718 – 55.337	49.830 – 56.601	50.996 – 57.925	52.200 – 59.293
Patienten mit Erstdiagnose fortgeschrittenes NSCLC (Stadium IIIB-IV) <sup>d</sup>	24.159 – 32.634	24.674 – 33.328	25.236 – 34.087	25.812 – 34.866	26.416 – 35.682	27.040 – 36.524
Patienten mit EGFR-Mutation <sup>e</sup>	2.488 – 4.634	2.541 – 4.733	2.599 – 4.840	2.659 – 4.951	2.721 – 5.067	2.785 – 5.186
Patienten mit ALK-Translokation <sup>f</sup>	483 – 1.664	493 – 1.700	505 – 1.738	516 – 1.778	528 – 1.820	541 – 1.863
Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation <sup>e,f</sup>	2.972 – 6.298	3.035 – 6.432	3.104 – 6.579	3.175 – 6.729	3.249 – 6.887	3.326 – 7.049
Patienten ohne EGFR-Mutation und ALK-Translokation <sup>e,f</sup>	21.188 – 26.335	21.639 – 26.896	22.132 – 27.509	22.637 – 28.137	23.167 – 28.795	23.714 – 29.475
a) Patienten mit einer PD-L1- Expression $\geq 50$ % der TC <sup>g</sup>	5.488 – 7.611	5.604 – 7.773	5.732 – 7.950	5.863 – 8.132	6.000 – 8.322	6.142 – 8.518

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
b) Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC <sup>h</sup>	15.064 – 19.514	15.385 – 19.930	15.736 – 20.384	16.095 – 20.849	16.472 – 21.337	16.860 – 21.841
Platin-ungeeignete Patienten <sup>i</sup> bezogen auf:						
a) Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC	549 – 2.283	560 – 2.332	573 – 2.385	586 – 2.439	600 – 2.497	614 – 2.555
b) Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC	1.506 – 5.854	1.539 – 5.979	1.574 – 6.115	1.610 – 6.255	1.647 – 6.401	1.686 – 6.552
Patienten mit Erstlinientherapie <sup>j</sup> bezogen auf:						
a) Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC	346 – 1.530	353 – 1.562	361 – 1.598	369 – 1.634	378 – 1.673	387 – 1.712
b) Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC	949 – 3.922	969 – 4.006	991 – 4.097	1.014 – 4.191	1.038 – 4.289	1.062 – 4.390
<b>Zielpopulation</b>	1.295 – 5.452	1.322 – 5.568	1.352 – 5.695	1.383 – 5.825	1.416 – 5.961	1.449 – 6.102
a) Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC	346 – 1.530	353 – 1.562	361 – 1.598	369 – 1.634	378 – 1.673	387 – 1.712
b) Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der TC	949 – 3.922	969 – 4.006	991 – 4.097	1.014 – 4.191	1.038 – 4.289	1.062 – 4.390
<p><sup>a</sup> 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 02 (G2L2W2)), Summe aller Altersgruppen (85).</p> <p><sup>b</sup> Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in 2024 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (3). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (84). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2020 bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt (3, 85).</p> <p><sup>c</sup> Der Anteil mit NSCLC beträgt 73,6 % – 83,6 % (64).</p> <p><sup>d</sup> Der Anteil fortgeschrittenes NSCLC beträgt 51,8 % – 61,6 % (63–66)</p> <p><sup>e</sup> Der Anteil der Patienten mit EGFR-Mutation beträgt 10,3 % – 14,2 % (25, 26, 30, 86, 93, 94).</p> <p><sup>f</sup> Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation beträgt 2,0 % – 5,1 % (26, 30, 31).</p> <p><sup>g</sup> Der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 % – 28,9 % (95, 96).</p> <p><sup>h</sup> Der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression &lt; 50 % der Tumorzellen beträgt 71,1 % – 74,1 % (95, 96).</p> <p><sup>i</sup> Der Anteil der Patienten, die als Platin-ungeeignet angesehen werden, beträgt 10,0 % – 30,0 % (71).</p> <p><sup>j</sup> Der Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie beträgt 63,0 % – 67,0 % (62, 97).</p> <p>Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und für die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet.</p>						

### 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung:	1.295 – 5.452	1.138 – 4.790
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> der Tumorzellen</li> </ul>	346 – 1.530	304 – 1.344
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>&lt; 50\%</math> der Tumorzellen</li> </ul>	949 – 3.922	834 – 3.446

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 gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2023 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2023 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,9 % (74.256.932 / 84.514.086), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2023 angenommen wird (75, 98, 99).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2024 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2024 für die Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen, beträgt somit 1.138 bis 4.790 Patienten (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Atezolizumab in Frage kommen, Prognose für 2024

		<b>Anzahl Patienten</b>
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-C34)	63.369
B	Davon Patienten mit NSCLC (73,6 % – 83,6 % aus A)	46.640 – 52.976
C	Davon neu diagnostiziert im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB-IV) (51,8 % – 61,6 % aus B)	24.159 – 32.634
D	Davon Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation (10,3 % – 14,2 % aus C)	2.488 – 4.634
E	Davon Patienten mit NSCLC mit ALK-Translokation (2,0 % – 5,1 % aus C)	483 – 1.664
F	Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (D + E)	2.972 – 6.298
G	Davon Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (C – F)	21.188 – 26.335
H	Davon Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50 % der TC (25,9 % – 28,9 % aus G)	5.488 – 7.611
I	Davon Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der TC (71,1 % – 74,1 % aus G)	15.064 – 19.514
J	Platin-ungeeignete Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50 % der TC (10,0 % – 30,0 % aus H)	549 – 2.283
K	Platin-ungeeignete Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der TC (10,0 % – 30,0 % aus I)	1.506 – 5.854
L	Platin-ungeeignete Patienten mit NSCLC mit Erstlinientherapie mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50 % der TC (63,0 % – 67,0 % aus J)	346 – 1.530
M	Platin-ungeeignete Patienten mit NSCLC mit Erstlinientherapie mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der TC (63,0 % – 67,0 % aus K)	949 – 3.922
	<b>Zielpopulation<sup>1</sup>: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, Erstlinienbehandlung<sup>2</sup></b>	1.138 – 4.790
	Davon GKV-Patienten: PD-L1-Expression $\geq$ 50 % der TC (87,9 % aus L)	304 – 1.344
	Davon GKV-Patienten: PD-L1-Expression $<$ 50 % der TC (87,9 % aus M)	834 – 3.446

<sup>1</sup> Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet (75).

<sup>2</sup> siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung*:		1.138 – 4.790
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen</li> </ul>	Patientenrelevanter Nutzen, der aus methodischen Gründen nicht beurteilbar ist.	304 – 1.344
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>&lt; 50</math> % der Tumorzellen</li> </ul>	Beträchtlich	834 – 3.446
*Die Ergebnisse der IPSOS-Studie, die der Zulassung zugrunde liegt, zeigt, dass Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Status von einer Monotherapie mit Atezolizumab bei Platin-Uneignung profitieren können.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 1.138 bis 4.790 GKV-Patienten für das Jahr 2024 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Atezolizumab in Frage kommen und einen bedeutsamen Zusatznutzen aufweisen (Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  %: 304 bis 1.344; Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  %: 834 bis 3.446) (75).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

#### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

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

#### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3**

Zur Beschreibung der Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen (76). Zur Beschreibung der Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI aktuelle Zahlen zur Modellerstellung (bis 2019) bei gleicher Qualität (3, 67, 79).

#### **Epidemiologisches Modell**

Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus

Bundesrepublik Deutschland (BRD) 1987 und Deutsche Demokratische Republik (DDR) 1990; von 2011 bis 2021 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2022 wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (75, 85).

Zur Prognose der Inzidenz des NSCLC wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 5.0, April 2023) verwendet (100).

Angaben zum Anteil NSCLC wurden aus dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ entnommen (64).

Zur Bestimmung des Anteils der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen (UICC Stadien IIIB-IV), wurden basierend auf früheren Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA, 4 Quellen herangezogen (63–66).

Die Berechnungsschritte zum Anteil der Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation wurden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie) dargestellt (30).

Angaben zum Anteil der Patienten mit NSCLC, die eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  bzw.  $< 50\%$  der Tumorzellen aufweisen, wurden basierend auf den Tragenden Gründen des G-BA zu früheren Nutzenbewertungsverfahren dargestellt (30, 87, 94).

Der Anteil der Patienten, die als Platin-ungeeignet angesehen werden, wurde der retrospektiven Beobachtungsstudie MOON-OSS aus Italien entnommen (71).

Zur Bestimmung des Anteils der Platin-ungeeigneten Patienten, die keine Erstlinientherapie erhalten, wurden Daten aus US-amerikanischen Flatiron Health Datenbank herangezogen (62, 97).

Die Anzahl der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (98). Zur Bestimmung der durchschnittlichen Bevölkerung von 2023 wurde eine Datenbankabfrage beim Statistischen Bundesamt (DESTATIS) verwendet (99).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin; 66(1):7–30, 2016. doi: 10.3322/caac.21332.

2. Robert Koch-Institut (RKI). Lungenkrebs (Bronchialkarzinom): Stand: 07.12.2023. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_no_de.html) [aufgerufen am: 09.08.2024].
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile) [aufgerufen am: 09.08.2024].
4. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie*; 24(12):946–51, 2018. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
5. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival: Stand: 03.01.2022. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [aufgerufen am: 09.08.2024].
6. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 83 - Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. URL: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
7. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*; 91(6):876–87, 2001.
8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabeln H et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*; 131(5):1210–9, 2012. doi: 10.1002/ijc.27339.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020-007OL: Stand: März 2024. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
10. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*; 97(3):545–51, 2007. doi: 10.2105/AJPH.2004.061275.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lung Cancer Risk Factors: Stand: 07.11.2023. URL: [https://www.cdc.gov/lung-cancer/risk-factors/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic\\_info/risk\\_factors.htm#](https://www.cdc.gov/lung-cancer/risk-factors/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm#) [aufgerufen am: 09.08.2024].
12. American Cancer Society. What Is Lung Cancer?: Stand: 29.01.2024. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf> [aufgerufen am: 09.08.2024].
13. Warth A, Penzel R, Lindenmaier H, Brandt R, Stenzinger A, Herpel E et al. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: Patient outcome,



- interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J*; 43(3):872–83, 2014. doi: 10.1183/09031936.00018013.
14. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*; 150(6):1107–20, 2012. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.029.
  15. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*; 4(1):36–54, 2015. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
  16. Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Heigener D, Weichert W, Wellmann A. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Wandel und Möglichkeiten der molekularen Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*; 113(8), 2016.
  17. Ghimessy A, Radeczky P, Laszlo V, Hegedus B, Renyi-Vamos F, Fillinger J et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*; 39(4):1159–77, 2020. doi: 10.1007/s10555-020-09903-9.
  18. Uras IZ, Moll HP, Casanova E. Targeting KRAS Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci*; 21(12), 2020. doi: 10.3390/ijms21124325.
  19. Yang JC-H, Shih J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-HI et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): A phase 2 trial. *The Lancet Oncology*; 13(5):539–48, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70086-4.
  20. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 15(2):213–22, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
  21. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 13(3):239–46, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
  22. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*; 361(10):947–57, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0810699?articleTools=true.
  23. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 11(2):121–8, 2010.
  24. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*; 362(25):2380–8, 2010. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
  25. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of

- patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer*; 18(1):135, 2018. doi: 10.1186/s12885-018-4032-3.
26. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*; 152:174–84, 2021. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.012.
  27. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016; 387(10026):1415–26, 2016.
  28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 9.2024: Stand: 09.09.2024. URL: <https://www.nccn.org/> [aufgerufen am: 11.09.2024].
  29. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*; 24(9):2371–6, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
  30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie): Stand: 20. Januar 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20\\_AM-RL-XII\\_Cemiplimab\\_D-705\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
  31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0.: Stand: 30.03.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 07.01.2019] [aufgerufen am: 09.08.2024].
  32. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*; 448(7153):561–6, 2007. doi: 10.1038/nature05945.
  33. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
  34. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 13(1):27–45, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.021.
  35. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*; 2018, 2018. doi: 10.1200/PO.18.00037.

36. Warth A, Weichert W, Reck M, Reinmuth N. ROS1-Translokationen im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. *Pneumologie*; 69(8):477–82, 2015. doi: 10.1055/s-0034-1392446.
37. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget*; 6(12):10577–85, 2015. doi: 10.18632/oncotarget.3387.
38. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol*; 5, 2021. doi: 10.1200/PO.20.00516.
39. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Januar 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023770> [aufgerufen am: 09.08.2024].
40. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022855> [aufgerufen am: 09.08.2024].
41. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: August 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023602> [aufgerufen am: 09.08.2024].
42. Merck Europe B. V. Fachinformation TEPMETKO 225 mg Filmtabletten: Stand: April 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023612> [aufgerufen am: 09.08.2024].
43. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln; Tafinlar® 75 mg Hartkapseln: Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014892> [aufgerufen am: 09.08.2024].
44. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tabrecta® Filmtabletten: Stand: Dezember 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023758> [aufgerufen am: 09.08.2024].
45. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). DGHO Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), ICD10: C34: Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 28.08.2024].
46. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 34(4):358–76, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
47. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L et al. Dyspnea, Anxiety, Body Consciousness, and Quality of Life in Patients with Lung Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*; 21(4):323–9, 2001. doi: 10.1016/S0885-3924(01)00255-X.
48. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-

- based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*; 132(3 Suppl):149S-160S, 2007. doi: 10.1378/chest.07-1358.
49. Simmons CPL, Macleod N, Laird BJA. Clinical management of pain in advanced lung cancer. *Clin Med Insights Oncol*; 6:331–46, 2012. doi: 10.4137/CMO.S8360.
  50. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: An analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*; 3(1):30–6, 2008. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8b48.
  51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie - Abschlussbericht. IQWiG-Berichte – Nr. 982. Auftrag: S19-02: Stand: 19.10.2020. URL: [https://www.iqwig.de/download/s19-02\\_lungenkrebsscreening-mittels-low-dose-ct\\_abschlussbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebsscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
  52. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*; 5(6):649–55, 1982.
  53. Chhajed PN, Eberhardt R, Dienemann H, Azzola A, Brutsche MH, Tamm M et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg*; 81(5):1839–43, 2006. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.054.
  54. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*; 46(3):357–60, 2004. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.05.011.
  55. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*; 14(7):1244–54, 2019. doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.009.
  56. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*; 68(2):273–7, 2010. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.06.023.
  57. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition; ISBN: 9781119263562. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2017.
  58. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*; 151(1):193–203, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
  59. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(12):1675–84, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
  60. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(11):1515–22, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.

61. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 11(1):39–51, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
62. Liu SV, Sussell J, Boudreau D, Schuldt R, Harton J, Bara I et al. Treatment patterns and unmet need for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status: A real-world evidence study. *JCO*; 41(16\_suppl):9077, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.9077.
63. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung- Torsten Blum, Kees Kleihues van Tol: Stand: 21.02.2020. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. IQWiG- Berichte – Nr. 798. Auftrag: GA17-02. Version 1.0: Stand: 29.07.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
65. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): Routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*; 3(4), 2013. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002560.
66. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*; 30(3):447–61, 2014. doi: 10.1185/03007995.2013.860372.
67. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppe, Zeitraum 2019: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 09.08.2024].
68. Robert Koch-Institut (RKI). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppe, Zeitraum 2020: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 09.08.2024].
69. Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. *J Clin Oncol*; 24(15):2304–10, 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.03.1567.
70. Hernandez D, Cheng C-Y, Hernandez-Villafuerte K, Schlander M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: Evidence from administrative claims data in Germany. *Oncol Res*; 30(4):173–85, 2022. doi: 10.32604/or.2022.027262.
71. Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A, Scotti V, Facchinetti F, Ciccone LP et al. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy: Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers (Basel)*; 14(24), 2022. doi: 10.3390/cancers14246074.

72. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 27(suppl 5):v1-v27, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw326.
73. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700> [aufgerufen am: 29.08.2024].
74. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® SC 1.875 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266> [aufgerufen am: 29.08.2024].
75. Roche Pharma AG. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab - Indikationsgebiet: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung; 2024.
76. Robert Koch-Institut (RKI). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2017 - 2019: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 09.08.2024].
77. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/fruehere\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_13.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?__blob=publicationFile).
78. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Stand: November 2016. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf> [aufgerufen am: 09.08.2024].
79. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 1999 - 2019: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 09.08.2024].
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 509. Auftrag: A17-06. Version 1.0: Stand: 10.05.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). IQWiG-Berichte - Nr. 552. Auftrag: A17-32. Version 1.0: Stand: 25.10.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ceritinib-D-296.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2007/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-D-296.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
82. AIO Studien gGmbH. CRISP main project (AIO-TRK-0315). Quarterly report Q1/2023. Database cut: 31 Mar 2023; 2023.
83. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 E. Cemiplimab (LIBTAYO®) In Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert: Stand: 20.04.2023. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6608/2023\\_04\\_20\\_Modul3E\\_Cemiplimab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6608/2023_04_20_Modul3E_Cemiplimab.pdf) [aufgerufen am: 22.08.2024].
84. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.*; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
85. Statistische Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021). URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1695910722471&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&> [aufgerufen am: 07.05.2024].
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression  $\geq 50\%$ , adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 05. Januar 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-828\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie): Stand: 15. Dezember 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-832\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+): Stand: 16. Juni 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8574/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Pralsetinib\\_D-757\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8574/2022-06-16_AM-RL-XII_Pralsetinib_D-757_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten): Stand: 01. September 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01\\_AM-RL-XII\\_Tepotinib\\_D-781\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)): Stand: 02. Februar 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02\\_AM-RL-XII\\_Capmatinib\\_D-855\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  auf TC oder  $\geq 10\%$  auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie) [Stand: 19. November 2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-671\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-671_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
  92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 3. August 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf) [aufgerufen am: 28.08.2024].
  93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie): Stand: 16. Dezember 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
  94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Stand: 03. Juni 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-628\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].
  95. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 375(19):1823–33, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
  96. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 22(2):198–211, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.



97. Judd J, Handorf EA, Gupta B, Edelman MJ. First-line (1L) treatment patterns in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) who are elderly or have compromised performance status (PS). *JCO*; 40(16\_suppl):e18783-e18783, 2022. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e18783.
98. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13): Stand: 07.05.2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf) [aufgerufen am: 02.07.2024].
99. Statistische Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2023: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=1&levelid=1619682438765#abreadcrumb> [aufgerufen am: 02.07.2024].
100. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint Regression Program, Version 5.0.2 - May 2023; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [aufgerufen am: 22.05.2024].

### 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 3-18 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 3-10 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4	1
Pembrolizumab		1x pro 21 Tage Zyklus	17,4	1
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	1x wöchentlich	52,1	1
Gemcitabin		3x pro 28 Tage Zyklus	39,1	1
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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

#### Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt jeweils 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse Infusion oder 1.875 mg Atezolizumab als subkutane (s.c.) Injektion alle drei Wochen bzw. 840 mg Atezolizumab alle zwei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse (i.v.) Infusion. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zur Krankheitsprogression (siehe Abschnitt 5.1) oder bis

eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt, fortzusetzen (1, 2). Im Folgenden wird nur die Dosierung mit 1.200 mg i.v. und 1.875 mg s.c. dargestellt.

Die Fachinformation enthält keine Angaben zur maximalen Behandlungsdauer. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung mit 1.200 mg i.v. bzw. 1.875 mg s.c. Atezolizumab entspricht.

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien**

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Cemiplimab***

Cemiplimab wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 350 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität (3).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung von 350 mg Cemiplimab entspricht.

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab***

Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder 400 mg alle 6 Wochen gegeben (42-tägiger Zyklus). Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität (4).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung mit 200 mg Pembrolizumab entspricht. Im Folgenden wird nur diese Dosierung mit 200 mg dargestellt.

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Vinorelbin***

Vinorelbin wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion oder in einer Dosierung von 60 – 80 mg/m<sup>2</sup> KOF oral einmal wöchentlich gegeben. Die Behandlungsdauer wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema (5, 6).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 52,1 Zyklen bei einer wöchentlichen Dosierung mit 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> KOF Vinorelbin intravenös und einer wöchentlichen Dosierung mit 60 – 80 mg/m<sup>2</sup> KOF Vinorelbin oral entspricht.

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Gemcitabin***

Gemcitabin wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion einmal wöchentlich für einen Zeitraum von drei Wochen gegeben, gefolgt von einer Woche Pause (28-tägiger Zyklus) (7).

Für die Kostenberechnung wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 13,0 Zyklen mit jeweils drei Behandlungen bei einer 4-wöchentlichen Dosierung mit 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF Gemcitabin entspricht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
Pembrolizumab		1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	1x wöchentlich	52,1
Gemcitabin		3x pro 28 Tage Zyklus	39,1
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 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Atezolizumab</b>	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	17,4	1.200 mg i.v.	20.880 mg (17,4x 1.200 mg)
		17,4	1.875 mg s.c.	32.625 mg (17,4x 1.875 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	17,4	350 mg	6.090 mg (17,4x 350 mg)
Pembrolizumab		17,4	200 mg; 2x 100 mg	3.480 mg (34,8x 100 mg)
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	52,1	50 – 60 mg i.v.	2.605 -3.126 mg (52,1x 50 mg bis 52,1x 50 mg + 52,1x 10 mg)
		52,1	110 – 150 mg oral <sup>a</sup>	5.731 -7.695 mg (52,1x 110 mg bis 3x 110 mg + 49,1x 150 mg) <sup>a</sup>
Gemcitabin		39,1	2.000 mg	78.200 mg (39,1x 2.000 mg)
a: Initial werden drei Zyklen mit je 110 mg Vinorelbin oral verabreicht, ab dem 4. Zyklus kann auf 150 mg Vinorelbin oral erhöht werden				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 (1–7).

Für einen Unisex-Standardpatienten basierend auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung mit einem durchschnittlichen Gewicht von 77,7 kg und einer Körpergröße von 172,5 cm im Jahr 2021 wurde nach DuBois eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> berechnet (8, 9).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Atezolizumab	4.129,23 € (Tecentriq® 1.200 mg Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 1 Durchstechflasche)	3.894,70 € (2,00 <sup>a</sup> ; 232,53 € <sup>b</sup> )
	4.129,23 € (Tecentriq® 1.875 mg Injektionslösung, 1 Durchstechflasche)	3.894,70 € (2,00 <sup>a</sup> ; 232,53 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Cemiplimab	5.122,77 € (LIBTAYO 350 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lösung, 1 Durchstechflasche)	4.831,50 € (2,00 <sup>a</sup> ; 289,27 € <sup>b</sup> )
Pembrolizumab	2.743,07 € (KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.- Lsg.,100mg/4ml, 1 Durchstechflasche)	2.587,70 € (2,00 <sup>a</sup> ; 153,37 € <sup>b</sup> )
Vinorelbin	152,64 € (BENDARELBIN 10 mg/ml 50 mg Infusionslsg.-Konz., 1 Durchstechflasche à 50 mg)	143,93 € (2,00 <sup>a</sup> ; 6,71 € <sup>b</sup> )
	38,90 € (BENDARELBIN 10 mg/ml 10 mg Infusionslsg.-Konz., 1 Durchstechflasche à 10 mg)	35,59 € (2,00 <sup>a</sup> ; 1,31 € <sup>b</sup> )
	328,84 € (VINOURELBIN medac 20 mg Weichkapseln, 4 St. à 20 mg)	311,77 € (2,00 <sup>a</sup> ; 15,07 € <sup>b</sup> )
	480,46 € (VINOURELBIN medac 30 mg Weichkapseln, 4 St. à 30 mg)	456,20 € (2,00 <sup>a</sup> ; 22,26 € <sup>b</sup> )
Gemcitabin	194,23 € (GEMCITABIN HEXAL 40 mg/ml 2000mg Konz.z.H.e.Inf.L, 1 Durchstechflasche)	183,55 € (2,00 <sup>a</sup> ; 8,68 € <sup>b</sup> )
Stand: 15.08.2024 a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Quelle: (10)		

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



Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 2,00 €. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe (Stand 15.08.2024) verwendet.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Nicht zutreffend.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
Nicht zutreffend.			

**Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen**

Tabelle 3-17: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Atezolizumab (i.v.)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1.740,00 €
Atezolizumab (s.c.)	Nicht zutreffend.				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1.740,00 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1.740,00 €
Vinorelbin (i.v.)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5.210,00 €
Vinorelbin (oral)	Nicht zutreffend.				
Gemcitabin	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,1	3.910,00 €

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

In der Kostendarstellung der oben genannten Wirkstoffe, bei dem nach der Angabe in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (11).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	67.767,78 €	-	0 - 1.740,00 €	67.767,78 € - 69.507,78 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	84.068,10 €	-	1.740,00 €	85.808,10 €
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ , die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	90.051,96 €	-	1.740,00 €	91.791,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression < 50 %, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind, in Erstlinienbehandlung	7.498,75 € - 29.276,74 €	-	0 - 5.210,00 €	12.708,75 € - 29.276,74 €
Gemcitabin		7.176,81 €	-	3.910,00 €	11.086,81 €
Quelle: (12)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

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

#### Therapieoptionen

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlungen, der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, Erfahrungen mit vorangegangenen Therapien und dem patientenindividuellen Alltag abhängen. Alle gängigen Therapieleitlinien empfehlen bei möglichen Kontraindikationen oder speziellen

Patientenkonstellationen auch den Einschluss betroffener Patienten in klinische Studien. Somit ergeben sich Alternativen für den Einsatz von Atezolizumab in der Monotherapie.

### **Kontraindikationen**

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

### **Therapieabbrüche**

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

### **Patientenpräferenzen**

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

### **Aufteilung ambulant/stationär**

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben zur Dosierung wurde der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im Fachinfo-Service ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) zu finden ist.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

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

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15.08.2024) berechnet (10). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (10). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 15.08.2024 gelistete Wert zugrunde gelegt (2,00 €) (10).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen von Atezolizumab und den ZVTen in der jeweils aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen herangezogen. Auf eine Aufführung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung von Atezolizumab in Verbindung stehen, wurde verzichtet.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

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

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700> [aufgerufen am: 29.08.2024].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® SC 1.875 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266> [aufgerufen am: 29.08.2024].
3. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024319> [aufgerufen am: 29.08.2024].
4. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021480> [aufgerufen am: 29.08.2024].
5. onkovis GmbH. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013830> [aufgerufen am: 29.08.2024].
6. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Vinorelbin medac 20 mg / 30 mg / 80 mg Weichkapseln: Stand: Juni 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024099> [aufgerufen am: 29.08.2024].
7. TEVA GmbH. Fachinformation Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: November 2023. URL: <https://www.teva.de/assets/products/de/label/Gemcitabin-GRY%201000%20mg%20-%205.pdf?pzn=9003187> [aufgerufen am: 29.08.2024].
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5(5):303-11; discussion 312-3, 1989.
9. Statistische Bundesamt (Destatis). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021: Stand: 27. März 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708> [aufgerufen am: 23.08.2024].
10. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 15.08.2024. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie): Stand: 16. März



2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab-Trastuzumab\\_D-872\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].

12. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2024.

### 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/840 mg sowie Tecentriq® SC 1.875 mg entnommen. Dabei wurden die für die Indikation Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Platin-Uneignung relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt (1, 2).

#### Dosierung und Art der Anwendung

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

Patienten, die aktuell Atezolizumab intravenös erhalten, können auf die Injektionslösung von Tecentriq umgestellt werden.

#### Dosierung

##### Tecentriq als Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös bzw. 1.875 mg alle drei Wochen subkutan als Injektionslösung verabreicht, wie in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung für Tecentriq, intravenös bzw. subkutan verabreicht

Indikation	Empfohlene Dosierung und Schema	Dauer der Behandlung
<b>Tecentriq Monotherapie, Intravenös</b>		
Erstlinien-NSCLC, Patienten ungeeignet für platinbasierte Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg alle zwei Wochen oder</li> <li>• 1.200 mg alle drei Wochen oder</li> <li>• 1.680 mg alle vier Wochen</li> </ul>	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Indikation	Empfohlene Dosierung und Schema	Dauer der Behandlung
<b>Tecentriq Monotherapie, Subkutan</b>		
Erstlinien-NSCLC, Patienten ungeeignet für platinbasierte Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.875 mg alle 3 Wochen</li> </ul>	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

### Verspätete oder versäumte Dosen

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

### Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

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

Tabelle 3-20: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

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

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

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Ausschlag/ schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut</b>	Grad 3  oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) <sup>1</sup>	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen  Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4  oder bestätigtes Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder bestätigte toxische epidermale Nekrolyse (TEN) <sup>1</sup>	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Myastheniesyndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis und Gesichtsparese</b>	Grad 1 oder 2 Gesichtsparese	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen  Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis vollständig abgeklungen ist. Wenn das Ereignis während der Unterbrechung der Behandlung mit Tecentriq nicht vollständig abgeklungen ist, Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
	Alle Grade Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis, Guillain Barré Syndrom und Meningoenzephalitis  oder Grad 3 oder 4 Gesichtsparese	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Myelitis</b>	Grad 2, 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Pankreatitis</b>	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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Myokarditis</b>	Grad 2 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Nephritis</b>	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 $\leq 10$ 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
<b>Myositis</b>	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Erkrankungen des Perikards</b>	Grad 1 Perikarditis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen <sup>2</sup>
	Grad 2 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
<b>Hämophagozytische Lymphohistiozytose</b>	Verdacht auf hämophagozytische Lymphohistiozytose <sup>1</sup>	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 - 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf $\leq 10$ 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)
<b>Sonstige Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
<b>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</b>	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Infusion unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Anmerkung: Die Toxizität ist gemäß der aktuellen Version der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) des National Cancer Instituts einzustufen.

<sup>1</sup> Unabhängig vom Schweregrad

<sup>2</sup> Eine gründliche kardiologische Untersuchung ist durchzuführen, um die Ätiologie zu bestimmen und um entsprechend zu behandeln.

\* ALT = Alaninaminotransferase, AST = Aspartataminotransferase, ULN = *upper limit of normal* (obere Normalgrenze)

## 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  $\geq 65$  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).

### Art der Anwendung

Es ist wichtig, die Angaben auf dem Arzneimittel zu überprüfen, um sicherzustellen, dass der Patient die richtige, ihm verschriebene Darreichungsform (intravenös oder subkutan) erhält.

#### Intravenöse Anwendung:

Die intravenöse Darreichungsform von Tecentriq ist nicht zur subkutanen Anwendung vorgesehen und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

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.

#### Subkutane Anwendung:

Tecentriq Injektionslösung ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und darf nur als subkutane Injektion verabreicht werden.

Vor der Anwendung ist Tecentriq Injektionslösung aus der gekühlten Lagerung zu entnehmen, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. Hinweise zur Anwendung und Handhabung der Tecentriq Injektionslösung vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation.

Verabreichen Sie 15 ml Tecentriq Injektionslösung innerhalb von etwa 7 Minuten in den Oberschenkel. Die Verwendung eines subkutanen Infusionssets (z. B. Flügelkanüle/Butterfly) wird empfohlen. Verabreichen Sie dem Patienten NICHT das im Schlauch verbliebene Restvolumen.

Die Injektionsstellen sind abwechselnd nur zwischen dem linken und rechten Oberschenkel auszuwählen. Neue Injektionen sind mindestens 2,5 cm von einer vorherigen Injektionsstelle entfernt und niemals in Bereiche zu injizieren, an denen die Haut gerötet, geprellt, empfindlich

oder verhärtet ist. Während der Behandlung mit Tecentriq Injektionslösung sind andere Arzneimittel zur subkutanen Anwendung vorzugsweise an anderen Stellen zu injizieren.

### **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 dokumentiert werden.

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AIE) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu dem Risiko bei Patienten ohne vorbestehende AIE erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AIE auf, die jedoch in der Mehrzahl leicht und beherrschbar waren.

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

### Immunvermittelte Hepatitis

Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen 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 x bis  $\leq$  10 x ULN oder von  $>$  1 x bis  $\leq$  3 x ULN bei Behandlungsbeginn auf  $>$  5 x bis  $\leq$  10 x ULN oder von  $>$  3 x bis  $\leq$  5 x ULN bei Behandlungsbeginn auf  $>$  8 x bis  $\leq$  10 x ULN ansteigen, und länger als 5 bis 7 Tage anhalten. Eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das Ereignis auf  $\leq$  Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von  $\geq$  1 Monat auszuschleichen.

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

### Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose, Hyperthyroidismus, 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 symptomatischem Hyperthyroidismus ist die

Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und ein Thyreostatikum nach Bedarf anzuwenden. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.

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

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

Bei Diabetes mellitus Typ 1 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 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, sowie von Gesichtsparese wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen.

Myelitis wurde in klinischen Prüfungen mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Myelitis hindeuten, zu überwachen.

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

Bei einer Gesichtsparese von Grad 1 oder 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder Äquivalent) in Betracht zu ziehen. Die Behandlung kann erst dann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis vollständig abgeklungen ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei einer Gesichtsparese von Grad 3 oder 4 oder bei jeder anderen Neuropathie, die während der Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab nicht vollständig abklingt, dauerhaft abzusetzen.

Bei Myelitis von Grad 2, 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

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

### Immunvermittelte Myokarditis

Das Auftreten von Myokarditis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen. Myokarditis kann ebenfalls eine klinische Manifestation einer Myositis sein und ist entsprechend zu behandeln.

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

### 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 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. Patienten mit Verdacht auf Myositis sind auf Anzeichen einer Myokarditis zu überwachen.

Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myositis entwickelt, ist eine engmaschige Überwachung durchzuführen und der Patient unverzüglich zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen. Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents) einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide, wie klinisch indiziert, auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf

≤ 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 ≤ 10 mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

#### Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut

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

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab bei Reaktionen der Haut von Grad 3 zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf ≤ Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Reaktionen der Haut von Grad 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen und Kortikosteroide sind anzuwenden.

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

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

#### Immunvermittelte Erkrankungen des Perikards

Erkrankungen des Perikards, einschließlich Perikarditis, Perikarderguss und Herzbeutel tamponade, von denen einige zum Tod führten, wurden unter Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome von Erkrankungen des Perikards zu überwachen.

Bei Verdacht auf Perikarditis Grad 1 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und umgehend eine kardiologische Untersuchung mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien einzuleiten. Bei Verdacht auf eine Erkrankung des Perikards ≥ Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, eine sofortige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosierung von 1 - 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten sowie eine umgehende kardiologische Untersuchung mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien zu veranlassen. Sobald die Diagnose einer Erkrankung des Perikards gestellt ist, muss die Behandlung mit Atezolizumab



bei einer Erkrankung des Perikards  $\geq$  Grad 2 dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Bei Patienten, die Atezolizumab erhielten, wurde über hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine HLH ist in Betracht zu ziehen, wenn das Erscheinungsbild des Zytokin-Freisetzungssyndroms atypisch ist oder länger andauert. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden und die Patienten sind zur weiteren Diagnose und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen.

#### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

#### Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion von Grad 1 oder 2 ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion von Grad 3 oder 4 ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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 als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC

Ärzte sollen den verzögerten Beginn der Atezolizumab-Wirkung vor Einleitung der Erstlinienbehandlung als Monotherapie bei Patienten mit NSCLC berücksichtigen. Bei Atezolizumab wurde im Vergleich zu Chemotherapie eine erhöhte Anzahl an Todesfällen innerhalb von 2,5 Monaten nach der Randomisierung, gefolgt von einem Langzeitüberlebensvorteil, beobachtet. Es konnten keine spezifischen Faktoren, die mit frühen Todesfällen in Verbindung stehen, identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmastasen, Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  (außer Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C (bei Patienten ohne HCC), Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion bzw. unzureichender Funktion von Endorganen. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva oder innerhalb von 2 Wochen vor Einleitung der Studienbehandlung therapeutische orale oder intravenöse Antibiotika erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Prüfungen ausgeschlossen.

### Patientenpass

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Tecentriq mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird ein Patientenpass ausgehändigt und er wird aufgefordert, diesen immer bei sich zu tragen.

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

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

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der

Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

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

### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

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

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

### **Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

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

### **Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (Tecentriq® SC 1.875 mg), außer wenn in Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführt (Tecentriq® 1.200 mg/840 mg).

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### ***Tecentriq® 1.200 mg/840 mg:***

##### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

##### Verdünnte Lösung

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

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

***Tecentriq® SC 1.875 mg:***Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Vorbereitete Spritze

Nach der Überführung aus der Durchstechflasche in die Spritze ist Tecentriq Injektionslösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und bis zu 8 Stunden bei ≤ 30 °C bei diffusem Tageslicht physikalisch und chemisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort nach der Überführung aus der Durchstechflasche in die Spritze zu verwenden, da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Substanzen enthält. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels (Tecentriq® 1.200 mg/840 mg) bzw. nach Vorbereitung der Spritze (Tecentriq® SC 1.875 mg), siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*****Tecentriq® 1.200 mg/840 mg:***

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatisch wirkende Substanzen und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen. Für die Zubereitung von Tecentriq sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

### Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung

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

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

Nicht schütteln.

### Hinweise zur Verdünnung

Für die empfohlene Dosis von 840 mg: 14 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem Polyvinylchlorid (PVC)-, Polyolefin (PO)-, Polyethylen (PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid Infusionslösung verdünnen.

Für die empfohlene Dosis von 1.200 mg: 20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem PVC-, PO-, PE- oder PP-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid Infusionslösung verdünnen.

Für die empfohlene Dosis von 1.680 mg: 28 ml Konzentrat von Tecentriq aus zwei Tecentriq 840 mg Durchstechflaschen entnehmen und in einem PVC-, PO-, PE- oder PP-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid Infusionslösung verdünnen.

Nach Verdünnung sollte die finale Konzentration der verdünnten Lösung zwischen 3,2 und 16,8 mg/ml liegen.

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

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

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus PVC, PO, PE oder PP beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder

Polysulfon sowie bei Infusionssets und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

### ***Tecentriq® SC 1.875 mg:***

#### Vorbereitung der Spritze

Tecentriq Injektionslösung ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

Tecentriq Injektionslösung ist eine gebrauchsfertige Lösung, die NICHT verdünnt oder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden darf. Nicht schütteln.

Tecentriq Injektionslösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss von medizinischem Fachpersonal vorbereitet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq Injektionslösung und Polypropylen, Polycarbonat, Edelstahl, Polyvinylchlorid und Polyurethanen beobachtet.

Tecentriq Injektionslösung enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatisch wirkenden Substanzen.

- Nehmen Sie die Durchstechflasche aus der gekühlten Lagerung und warten Sie, bis die Lösung Raumtemperatur angenommen hat.
- Entnehmen Sie den gesamten Inhalt der Tecentriq Injektionslösung mit einer sterilen Spritze und Transfernadel aus der Durchstechflasche (18 G empfohlen).
- Entfernen Sie die Transfernadel und bringen Sie ein subkutanes Infusionsset (z. B. Flügelkanüle/Butterfly) an, das eine 23 – 25 G Edelstahl-Injektionsnadel enthält. Verwenden Sie zur Verabreichung ein subkutanes Infusionsset mit einem Restvolumen von NICHT mehr als 0,5 ml.
- Befüllen Sie die subkutane Infusionsleitung mit der Arzneimittellösung, um die Luft aus der Infusionsleitung zu entfernen, und beenden Sie das Befüllen, bevor die Flüssigkeit die Nadel erreicht.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze nach dem Entlüften und Entfernen des überschüssigen Volumens genau 15 ml der Lösung enthält.
- Verabreichen Sie die Lösung sofort, um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden. Bewahren Sie die vorbereitete Spritze, die an das bereits vorbereitete subkutane Infusionsset angeschlossen wurde, NICHT auf.

Wenn die Dosis nicht sofort verabreicht wird, siehe unten „Aufbewahrung der Spritze“.

### Aufbewahrung der Spritze

- Wenn die Dosis nicht unmittelbar verabreicht werden soll, ziehen Sie den gesamten Inhalt der Tecentriq Injektionslösung unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche in die Spritze auf, unter Berücksichtigung des Dosisvolumens (15 ml) und des Entlüftungsvolumens für das subkutane Infusionsset. Ersetzen Sie die Transfernadel durch eine Spritzenverschlusskappe. Schließen Sie KEIN subkutanes Infusionsset zur Aufbewahrung an.
- Wenn die Spritze im Kühlschrank aufbewahrt wird, soll sie vor der Anwendung Raumtemperatur angenommen haben.

### 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.*

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

Das Schulungsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit und Bereitstellung von Informationen zu Anzeichen und Symptomen wichtiger identifizierter Risiken von Atezolizumab einschließlich bestimmter immunvermittelter Nebenwirkungen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, und wie diese zu behandeln sind.

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

- Patientenpass

Der **Patientenpass** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Kurze Einführung zu Atezolizumab (Indikation und Zweck des Passes)
- Information, dass Atezolizumab schwerwiegende Nebenwirkungen während oder nach der Behandlung verursachen kann, die sofort behandelt werden müssen.
- Beschreibung wichtiger Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsrisiken und die Erinnerung hinsichtlich der Wichtigkeit, ihren behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn Symptome auftreten, anhalten oder sich verschlechtern:
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Pankreatitis
  - Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose, Hyperthyroidismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypophysitis)
  - Immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis, Gesichtsparese)
  - Immunvermittelte Myelitis
  - Immunvermittelte Meningoenzephalitis
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Immunvermittelte Nephritis
  - Immunvermittelte Myositis
  - Immunvermittelte Erkrankungen des Perikards
  - Hämophagozytische Lymphohistiozytose
  - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
- 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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter 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>Relevante Informationen für Patienten in der Packungsbeilage</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenpass (Alle immunvermittelten Nebenwirkungen ausgenommen schwere kutane Nebenwirkungen (<i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>, SCARs))</li> <li>• SCARs: Eine DHPC (<i>Direct Healthcare Professional Communication</i>) wurde im März 2021 einmalig herausgegeben, um medizinisches Fachpersonal zu informieren, dass immunvermittelte</li> </ul>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <p>SCARs: Metriken zur Verteilung und zum Erhalt der DHPC werden herangezogen, um die Effektivität dieser Risikominimierungsmaßnahme zu beurteilen.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), von denen bereits zuvor bekannt war, dass sie potenziell mit der Anwendung von Tecentriq (Atezolizumab) assoziiert sind, nun als identifiziertes Risiko betrachtet werden.	
Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Relevante Informationen für Patienten in der Packungsbeilage</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Patientenpass</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Keine</p>
Abgeschwächte Wirksamkeit oder verminderte Verträglichkeit bei Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter dem folgenden Abschnitt beschrieben: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Keine</p>
Embryo-fötale Toxizität	<p><b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Vorgeschlagene Maßnahmen sind in der EU-Fachinformation unter den folgenden Abschnitten beschrieben: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Keine</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information (4), Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3), und die Fachinformationen zu Tecentriq® 1.200 mg/840 mg sowie Tecentriq® SC 1.875 mg (1, 2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700> [aufgerufen am: 29.08.2024].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® SC 1.875 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266> [aufgerufen am: 29.08.2024].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Tecentriq® /Atezolizumab. RMP Version number: 29.1: Stand: 26.07.2024; 2024.
4. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Tecentriq®: Stand: 04.09.2024. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf) [aufgerufen am: 04.09.2024].

### 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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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 5, 4.2 Art der Anwendung)	Ja
2	Injektion	Verabreichen Sie 15 ml Tecentriq Injektionslösung innerhalb von etwa 7 Minuten in den Oberschenkel. Die Verwendung eines subkutanen Infusionssets (z. B. Flügelkanüle/Butterfly) wird empfohlen. Verabreichen Sie dem Patienten NICHT das im Schlauch verbliebene Restvolumen. (Seite 5, 4.2 Art der Anwendung)	Ja

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

Die Fachinformationen haben den Stand vom August 2024 (1, 2).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2024/Quartal 3 verwendet (3).

*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® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700> [aufgerufen am: 29.08.2024].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® SC 1.875 mg: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266> [aufgerufen am: 29.08.2024].
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2024. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf) [aufgerufen am: 09.08.2024].