

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atezolizumab (Tecentriq®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger
Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem
Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine
PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und
kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben*

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

Stand: 26.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	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.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (5, 14).....	14
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (5, 14).....	17
Tabelle 3-3: Überführung der TNM Definitionen von Version 7 nach Version 8 der UICC Klassifikation für Lungenkarzinome nach IASLC (adaptiert nach (6)).....	18
Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2017–2019) (51).....	27
Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland.....	27
Tabelle 3-6: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2024-2029.....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2024.....	39
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	60
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	61
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung für Tecentriq, intravenös bzw. subkutan verabreicht ..	68
Tabelle 3-21: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq	68

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3)..... 92

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ergebnisse der Metaanalyse von Pignon et al. für Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben, modifiziert nach (34)	24
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AIE	Autoimmunerkrankung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomographie
DCO	Death Certificate Only
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ES-SCLC	Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (Extensive-stage small cell lung cancer)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer

Abkürzung	Bedeutung
ICD	International Classification of Diseases
IgG1	Immunglobulin G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	intravenös
LuKrFrühErkV	Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorization holder)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	US National Cancer Data Base
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PE	Polyethylen
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PP	Polypropylen
PO	Polyolefin
PVC	Polyvinylchlorid
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
s.c.	subkutan
SCARs	Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (Severe cutaneous adverse reactions)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TC	Tumorzellen (Tumour cells)
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UC	Urothelkarzinom (Urothelial carcinoma)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normalgrenze (Upper limit of normal)

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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 zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small cell lung cancer, NSCLC) nach vollständiger

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

Ein hohes Rezidivrisiko entspricht Tumoren in den Stadien II-III A (nach Union for International Cancer Control [UICC] 7) (1, 2).

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

Aus Sicht von Roche ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Atezolizumab im oben genannten Anwendungsgebiet:

- Beobachtendes Abwarten oder Pembrolizumab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 23.04.2020 hat ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadium II - III A nach adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie“ stattgefunden (3).

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

Seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde die Monotherapie mit Pembrolizumab als neue Therapieoption zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen (4). Das Anwendungsgebiet von Atezolizumab beschränkt sich auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben und ist somit von der Zulassung von Pembrolizumab abgedeckt.

Damit ergibt sich aus Sicht von Roche die folgende Ergänzung der ZVT:

- Beobachtendes Abwarten oder Pembrolizumab.

Die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial, RCT) IMpower010 vergleicht Atezolizumab mit Best supportive care (BSC) und trifft durch die Operationalisierung die festgelegte ZVT. BSC ist in der Studie IMpower010 für Patienten definiert als eine regelmäßige Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven, vorrangig gestützt durch Thoraxbildgebung, durch Röntgenaufnahmen und/oder Computertomographie (CT)-Scans. Patienten erhalten keine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse anti-neoplastische Behandlung. BSC in der Studie IMpower010 entspricht somit der vom G-BA festgelegten ZVT Beobachtendes Abwarten.

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

Seit dem Beratungsgespräch und der primären Nutzenbewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde Pembrolizumab für die adjuvante Therapie des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zugelassen. In der pivotalen Studie KEYNOTE 091 wurde eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Beobachtendem Abwarten (hier operationalisiert als verblindete Placebogabe im Kontrollarm) gezeigt und von der Zulassungsbehörde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert (5, 6). In der aktuellen S3-Leitlinie wird neben Atezolizumab (Empfehlungsgrad A) auch eine Empfehlung für Pembrolizumab (Empfehlungsgrad B) ausgesprochen (7). Weiterhin werden beide Therapien im ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale) Score mit A bewertet (8). In Anbetracht zweier zugelassener und von den Leitlinien empfohlener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sieht Roche Beobachtendes Abwarten als alleinige ZVT nicht mehr als adäquat an. Aus Sicht von Roche stellt Pembrolizumab neben Beobachtendem Abwarten eine zusätzliche ZVT dar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beratung durch den G-BA und der neueste Stand der medizinischen Erkenntnisse sind die Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/ 1.200 mg: Stand: 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 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-042: Datum des Gesprächs: 23.04.2020; 2020.
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. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 23(10):1274–86, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Keytruda (Pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121: Stand: 14.09.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 24.04.2024].
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 3.0 - März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 24.04.2024].
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards: NSCLC, curative setting: Stand: 15.11.2023. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1> [aufgerufen am: 12.09.2024].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter 5.1 der Tecentriq[®]-Fachinformation aufgeführt und umfassen die Patienten im postoperativen Stadium II-IIIa nach UICC-Version 7. Zur Anwendung auf die jeweils aktuell gültige UICC-Version werden in der Tecentriq[®]-Fachinformationen die entsprechenden Tumorbeschreibungen in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie des Lymphknotenstatus unabhängig von den Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Deskriptoren und Stadien dargelegt (1, 2).

Die Beschreibung der Erkrankung im nachfolgenden Text beschränkt sich auf das NSCLC in den frühen Stadien.

In den frühen Stadien des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzende Strukturen der Lungen beschränkt. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor. In den Stadien I bis III des NSCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch (3). Aufgrund der geringen Ausbreitung des NSCLC liegen häufig entweder keine oder nur durch Infiltration des lokalen Gewebes bedingte Symptome vor (3). Manche Patienten berichten über unspezifische Beschwerden, wie sie auch in den fortgeschrittenen Stadien auftreten. Zu den häufigsten Symptomen von Lungenkrebs gehören Husten, Gewichtsverlust und Kurzatmigkeit (4). Die Diagnose erfolgt in den frühen Stadien daher teilweise als Zufallsbefund durch eine aus anderen medizinischen Gründen (z. B. Pneumonie oder Herzerkrankungen) durchgeführte Bildgebung des Thorax (3).

Zur Therapieplanung ist die genaue Beschreibung der Größe des Primärtumors, seiner Lagebeziehung und Infiltration umliegender Gewebe (T-Stadium), Befall mediastinaler oder hilärer Lymphknoten (N-Stadium) sowie Ausschluss von Fernmetastasen (M-Stadium) relevant.

Das NSCLC wird, wie andere Tumoren auch, anhand definierter Deskriptoren der TNM-Klassifikation, sowie in Stadien anhand Kriterien der UICC eingeteilt (5). Die Beschreibung

des Tumors durch die TNM-Deskriptoren und das entsprechende Stadium wird einerseits anhand präoperativ erhobener Befunde bestimmt und beschreibt das klinische Stadium ([c]TNM). Kommt es bei Patienten zu einer Operation, so erfolgt andererseits anhand der postoperativen Befunde die Beurteilung des pathologischen Stadiums (pTNM) (6).

Für die klinische, präoperative Befundung werden unterschiedliche Bildgebungen wie Magnetresonanztomographie (MRT), CT bzw. Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) sowie ggf. die Knochenszintigraphie empfohlen (3, 7–9). Die Abklärung vergrößerter bzw. tumorverdächtiger Lymphknoten im Mediastinum oder anderweitiger tumorsuspekter Befunde kann mittels endobronchialen oder endoösophagealem Ultraschall mit Feinnadelbiopsie sowie Mediastinoskopie oder CT-gesteuerter Punktion mit Biopsieentnahme erfolgen (3, 7–9). Hierdurch kann das UICC-Stadium mit den unten beschriebenen T-, N- und M-Deskriptoren präoperativ bestmöglich beschrieben werden.

Es gibt aber auch bei sorgfältigster präoperativer Diagnostik im Rahmen des klinischen Staging sowohl Unter- als auch Überschätzungen der postoperativen histopathologischen Klassifikation (pTNM-Stadium) (10, 11).

Hintergrundinformation zu Klassifikation und Stadieneinteilung

Die aktuell gültige Version 8 der UICC trat im Januar 2017 in Kraft (6). Entsprechend der Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) wurden hierbei in der Definition der T-Deskriptoren und bei der Stadieneinteilung im Vergleich zur 7. Version Veränderungen vorgenommen (12, 13).

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

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (5, 14)

		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (15–17)	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017) (12, 18, 19)
T	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar	

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (15–17)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017) (12, 18, 19)	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
		T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	Größter Durchmesser < 2 cm	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
T1b	Größter Durchmesser > 2 < 3 cm	T1b	Größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2 cm
		T1c	Größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 < 7 cm oder Infiltration des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Karina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder Pneumonitis	T2	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina aber ohne direkte Invasion der Karina Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte Atelektase oder Pneumonitis die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Größter Durchmesser > 3 < 5 cm	T2a	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm
T2b	Größter Durchmesser > 5 < 7 cm	T2b	Größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
T3	Größter Durchmesser > 7 cm oder Infiltration des Diaphragma , Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Tumor unter Einbeziehung des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina , aber ohne Beteiligung der Karina Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder Pneumonitis Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (15–17)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017) (12, 18, 19)	
	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration des Diaphragma , Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
	N0	Keine Lymphknotenmetastasen	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M	Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.		
	M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
	M1b	Fernmetastasen	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
			M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (5, 14)

Klassifikation der Tumorstadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (gültig bis Dezember 2016) (14, 20)				Klassifikation der Tumorstadien IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (gültig ab Januar 2017)(5, 13)			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi)	N0	M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0	IIA	T2b	N0	M0
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T3 T4 T4	N2 N2 N1 N2 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 T1 T2 T3 T4	N2 N3 N3 N3 N3	M0 M0 M0 M0 M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
				IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b	IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

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

Tabelle 3-3: Überführung der TNM Definitionen von Version 7 nach Version 8 der UICC Klassifikation für Lungenkarzinome nach IASLC (adaptiert nach (6))

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

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

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

Die dargestellten Detailänderungen in der klinischen Stadieneinteilung betreffen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nur marginal, der weit überwiegende Anteil der Patienten in der Studie befindet sich sowohl nach der 7. als auch nach der 8. Version der UICC-Klassifikation innerhalb der Stadien II bis IIIA. Lediglich für Patienten im Stadium IIIA (nach UICC 7), die Tumore >5 bis 7 cm Durchmesser und ein Nodalstadium N2 aufweisen, führte die Einführung der 8. Version zu einer formalen Umbenennung zu Stadium IIIB (T3N2).

Behandlungsoptionen

Die folgenden Ausführungen fokussieren sich auf das vorliegende Anwendungsgebiet, welches lediglich Patienten mit hohem Rezidivrisiko (hier im Stadium II-IIIa nach UICC 7) umfasst, bei denen eine primäre Resektion des Tumors und eine platinbasierte Chemotherapie erfolgreich durchgeführt wurden.

Ein Großteil der Literatur, einschließlich jener, die den Leitlinien zugrunde liegt, wurde unter der 7. Version der TNM- & UICC-Klassifikation oder vorherigen Versionen erhoben (3, 7–9). Ebenso wurde die Studie IMpower010 basierend auf der zur Zeit der Rekrutierung von Patienten in die Studie gültigen 7. Version geplant und durchgeführt. Die nachfolgenden Ausführungen zur Behandlung beziehen sich im Interesse der Aktualität dagegen auf die aktuell gültige 8. Version.

Eine vollständige Resektion gefolgt von einer adjuvanten systemischen Therapie wird empfohlen für Patienten im klinischen Stadium IIA/B und im klinischen/prä-operativen Stadium IIIA, das nicht durch einen N2-Deskriptor beschrieben ist (3, 7–9).

Die Therapieempfehlungen für die klinischen/prä-operativen Stadien IIIA und IIIB, beschrieben mit einem N2-Deskriptor, sind heterogen und eine interdisziplinäre Falldiskussion der beteiligten Fachabteilungen zur Festlegung des Therapiekonzeptes wird empfohlen (7–9). Eine primäre Operation gefolgt von einer systemischen adjuvanten Therapie stellt eine mögliche Therapieoption dar (3, 7–9). Eine Infiltration umliegendes Gewebes, Ausbreitungsgrad des Lymphknotenbefalls sowie vorliegende Komorbiditäten beeinflussen die Wahl des Therapiekonzeptes maßgeblich, und die Therapieentscheidung soll in interdisziplinären Tumorboards getroffen werden (3, 7–9). Wird der N2-Status bei Patienten im Stadium IIIA inzidentell/post-operativ festgestellt, soll nach erfolgter R0-Resektion (R0) und systemischer Lymphknotendissektion, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. In den S3 Leitlinien wird keine Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie für Patienten im mit klinisch beurteiltem Stadium IIIB (T3N2) ausgesprochen, wird dieses Stadium jedoch inzidentell/postoperativ nach erfolgreicher R0-Resektion festgestellt, ist definitiv von einem erhöhtem Rezidivrisiko auszugehen und eine adjuvante Kombinationschemotherapie ist angezeigt (7). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) berücksichtigt die besondere Konstellation der Patienten im Stadium T3N2, welche unter der 7. UICC-Version dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, unter der 8. Version jedoch dem Stadium IIIB zuzuordnen sind, indem sie diese Patienten unter den Empfehlungen für die Patienten im Stadium IIIA beschreibt. Es gelten demnach für die Patienten im Stadium T3N2 auch die Empfehlungen des Stadiums IIIA (3).

Die vollständige operative Entfernung des Tumors bildet die Grundlage für eine potenzielle Heilung des Tumorleidens und wird in den frühen Stadien des NSCLC daher stets angestrebt, ggf. auch mittels einer erneuten Operation bei initial pathologisch nicht vollständiger Resektion (7).

Operative Resektion

Tumore, die Lappengrenzen nicht überschreiten, werden durch Entfernung des ganzen Lungenlappens (Lobektomie) entfernt. Bei Tumoren der rechten Lungenseite, die Lappengrenzen überschreiten, kann eine Entfernung der beiden betroffenen Lungenlappen (Bilobektomie) erfolgen. Bei Tumoren mit zentraler Lage, bei peripherem Überschreiten der Lappengrenzen oder einem interlobulären Einbruch von Lymphknotenmetastasen, ist die Entfernung des gesamten Lungenflügels (Pneumonektomie) die Therapie der Wahl. Da diese Operation jedoch mit einer deutlich höheren Komplikationsrate einhergeht, kann in bestimmten Fällen eine Entfernung des befallenen Lungenlappens mit Hauptbronchusmanschette erfolgen (Manschettenresektion; sleeve lobectomy). Aufgrund hoher Lokalrezidivraten werden Keilresektionen oder Segmentresektionen eines Lungenlappens nicht empfohlen. Ein weiterer Bestandteil der operativen Tumorbehandlung ist die systematische Entfernung der mediastinalen und hilären Lymphknoten (Lymphadenektomie). Als Alternative steht das Lymphknotensampling zu Verfügung. Hierbei werden nur selektiv Lymphknoten entfernt (7, 21).

Trotz der zunehmenden invasiven Methoden zur präoperativen Beurteilung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls bleibt eine Differenz zwischen klinischer präoperativer und pathologischer postoperativer Beurteilung bestehen. Eine große niederländische Analyse zeigt, dass über den Zeitraum von 2005 bis 2017 die Rate eines unerwarteten N2-Befalls konstant bei etwa 9 % lag, obwohl die präoperativen invasiven Methoden des Lymphknotenstaging zugenommen hatten (22). Auch die Daten des CRISP-Registers (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) zu den Stadien I-III zeigen diese Differenz zwischen prätherapeutischer Annahme und postoperativer Beurteilung in Bezug auf den T- und N-Deskriptor sowie entsprechend auf die Stadieneinteilung (23). Hierdurch kann es zu einem postoperativ höheren Stadium im Vergleich zu dem präoperativ, klinisch, ermittelten Stadium kommen.

Adjuvante systemische Therapie

Die adjuvante Chemotherapie bei pathologisch kompletter Resektion sollte nach Empfehlungen deutscher Leitlinien innerhalb von 60 Tagen nach Resektion und abgeschlossener Wundheilung beginnen (3, 7). Die europäische European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie gibt keine klare Vorgabe für den genauen Zeitpunkt, bis zu dem die adjuvante Chemotherapie begonnen werden sollte (8). Auch die amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)- und American Society of Clinical Oncology (ASCO)-Empfehlungen geben keinen klaren Zeitraum für den Beginn der adjuvanten Chemotherapie vor (24). Daten der National Cancer Database der Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) zeigen, dass ein Beginn der adjuvanten Chemotherapie nach mehr als 8 Wochen nicht zu

einem Unterschied beim Überleben führt (25). Es wird eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie über 4 Zyklen empfohlen, wobei die meisten Daten für die Kombination mit Vinorelbin vorliegen (3, 7–9). Unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und dem Nebenwirkungsspektrum können auch andere cisplatinbasierte Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Pemetrexed (3, 7–9, 26). Die Gabe von Carboplatin ist nicht umfassend untersucht, wird jedoch auch als akzeptierte Alternative aufgeführt, wenn die Gabe von Cisplatin – auch in modifizierten Schemata – nicht möglich ist (7–9). Da sich Patienten nach der Operation, insbesondere nach einer Pneumonektomie oder bei höherem Alter in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden können, kann es individuell zu Abweichungen bei Zyklenanzahl oder Dosisintensität der platinbasierten adjuvanten Chemotherapie kommen (27).

Grundsätzlich wird eine molekulare Testung des Tumorgewebes (mindestens auf EGFR und PD-L1) als zwingend notwendig erachtet. Als Ergänzung der adjuvanten Chemotherapie sieht die aktuelle deutsche S3-Leitlinie folgende Modalitäten für das vorliegende Anwendungsgebiet vor (7):

- Bei Tumoren ohne EGFR- oder ALK-Alterationen und mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ soll, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden (Empfehlungsgrad A, LoE 1).
- Seit Oktober 2023 ist auf Basis der Studie KEYNOTE 091 auch eine adjuvante Weiterbehandlung mit Pembrolizumab nach der Chemotherapie zugelassen (28), diese Modalität wird in der aktuellen S3-Leitlinie für Patienten ohne EGFR- oder ALK-Alterationen unabhängig von der PD-L1-Expression empfohlen (Empfehlungsgrad B, LoE 1) (7).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

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

Die UICC-Einteilung ist der beste Indikator für die Überlebensprognose der Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen im pathologischen Stadium II (nach UICC 8) bei 56 – 65 %, im Stadium IIIA bei 41 % und im Stadium IIIB nur noch bei 24 % (13) .

Eine möglichst frühe Entdeckung des Lungenkrebses ist daher für die Prognose der Patienten sehr relevant. Bisher ist in Deutschland noch kein Lungenkarzinomscreening etabliert, jedoch zeigten die Daten aus 8 Studien mit über 90.000 Patienten eine Reduktion der Mortalität durch ein Lungenkrebsscreening (29). Entsprechend der positiven Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Durchführung eines low-dose-CT zum Screening auf Lungenkrebs bei (ehemals) starken Rauchern (29) trat am 01.07.2024 die „Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei Rauchern (Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung – LuKrFrühErkV)“ in Kraft, sodass auf einen zukünftig höheren Anteil früher Diagnosen des NSCLC zu hoffen ist.

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

Mehrere randomisierte Studien und Metaanalysen konnten eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie nach erfolgreicher operativer Entfernung des frühen NSCLC zeigen. Durch die Gabe der postoperativen cisplatinbasierten Chemotherapie konnte eine Verbesserung von etwa 4 – 15 % im 5-Jahres-Gesamtüberleben erreicht werden (30–35). In der Metaanalyse von Pignon et al. zeigte sich ein absoluter Zugewinn von 3,9 % nach 3 Jahren und von 5,4 % nach 5 Jahren für das Gesamtüberleben. Für das Krankheitsfreie Überleben betrug der Zugewinn stabil 5,8 % nach 3 und 5 Jahren (34). Eine Cochrane-Analyse konnte ebenfalls den Vorteil der adjuvanten Chemotherapie nach Operation mit einem absoluten Zugewinn von 4 % bei 5 Jahren für das Gesamtüberleben nachweisen (36). Eine Interpretation des Effektes der Chemotherapie bezogen auf die jeweiligen Stadien ist heute schwierig, da die Patienten zwischen 1985 – 2001 rekrutiert wurden und die Daten auf älteren TNM- bzw. Staging-Klassifikation beruhen.

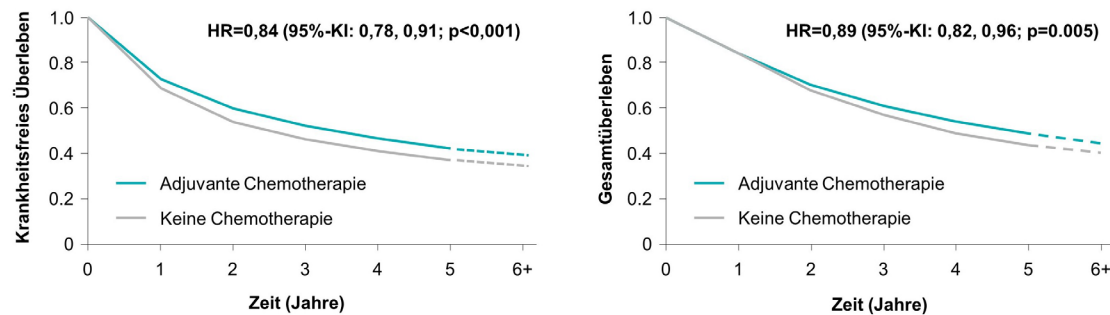


Abbildung 3-1: Ergebnisse der Metaanalyse von Pignon et al. für Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben, modifiziert nach (34)

Es liegen nur wenige Daten aus Studien vor, die unter den neueren TNM-Beschreibungen und UICC-Klassifikationen der 6. oder 7. Version erfolgten. Sowohl die Studie E1505 (adjuvante Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im komplett resezierten NSCLC in den Stadien IB (≥ 4 cm)-IIIA) (26), als auch die Studie JIPANG (Vergleich zweier cisplatinbasierten Chemotherapie-Regime im komplett resezierten nicht-plattenepithelialen NSCLC in den Stadien II-IIIa) (37) und die Studie ITACA (Vergleich einer auf Basis pharmakogenetischer Merkmale ausgewählten Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard Chemotherapie im komplett resezierten NSCLC in den Stadien II-IIIa) zeigten keine Ergebnisse, die zu einer Veränderung des Therapiestandards geführt haben (38). In den Studien zeigte sich ein medianes krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival, DFS) von etwa 37 – 40 Monaten mit einer DFS-Rate von etwa 60 % bei 2 Jahren für die Kontrollarme. Das mediane Gesamtüberleben war in zwei von drei Studien im Kontrollarm trotz einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 bzw. 46 Monaten nicht erreicht (26, 37). In der dritten Studie lag das mediane Gesamtüberleben bei 86 Monaten (38).

Diese Daten zeigen, dass es vor der Zulassung von Atezolizumab seit mehr als 20 Jahren keine relevante Verbesserung in der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten in den frühen Stadien des NSCLC gab und welche langen Studienlaufzeiten notwendig sind, um Mediane für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben zu erreichen. Da sich der Effekt einer adjuvanten Therapie auf das Überleben in den frühen Stadien des NSCLC erst nach vielen Jahren Nachbeobachtungszeit quantifizieren lässt, kommt dem zeitnäher erfassbaren krankheitsfreien Überleben eine besondere Bedeutung zu. In einer Analyse von 24 Studien mit mehr als 7.500 Patienten konnte für die adjuvante Chemotherapie eine sehr gute Prädiktion des krankheitsfreien Überlebens für das Gesamtüberleben gezeigt werden (39).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atezolizumab

Die Resektion des Tumors und die adjuvante Chemotherapie haben das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC verbessert, jedoch stagnierte die Entwicklung seit deren Einführung vor mehr als 20 Jahren. Zudem erleidet fast die Hälfte der Patienten trotz der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv und befindet sich damit in der

Regel in einem nicht mehr kurativen Therapiebereich. Die Vermeidung von Rezidiven stellt daher ein essenzielles Therapieziel in der kurativen Therapiesituation dar. Die frühe Entdeckung von Lungenkrebs und eine effektive Behandlung zur Reduktion des Rezidivrisikos sind somit die relevanten Punkte, um bei einem möglichst großen Anteil der Patienten eine Heilung zu erreichen.

Die Therapiefortschritte der Krebsimmuntherapie aus den fortgeschrittenen Stadien des NSCLC auch in die frühen Stadien zu bringen, folgt den aktuellen Entwicklungen der Therapielandschaft. Die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab bzw. den 2023 zugelassenen anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab bietet die Möglichkeit, verbleibende Tumorzellen nach Operation und Chemotherapie durch eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern. Beide genannten Antikörper waren bereits als Monotherapie in späteren Therapielinien des NSCLC zugelassen und stellen in der Therapie des NSCLC erprobte, wirksame und verträgliche Krebsimmuntherapeutika dar.

Atezolizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet seit Juni 2022 zugelassen. Als adjuvante Therapie für Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter platinbasierten Chemotherapie bietet Atezolizumab eine patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf die Rezidivrate, das Krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Durch die gezeigte Verbesserung mit einer Halbierung des Rezidiv- und Sterberisikos hat sich Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet rasch als Therapiestandard etabliert und wird auch in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (3, 7, 9, 40). Mit dem vorliegenden Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Atezolizumab in der adjuvanten Therapie des frühen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko werden nunmehr die Daten der finalen Analyse des Krankheitsfreien Überlebens und der zweiten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt vom 26. Januar 2024) vorgelegt. Diese bestätigen in allen wesentlichen Punkten die bereits sehr überzeugenden Daten, die mit dem Nutzendossier zur primären Bewertung (41) vorgelegt wurden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) (1, 2). Entsprechend der aufgeführten Erläuterungen unter Abschnitt 5.1. der Tecentriq[®]-Fachinformation haben Patienten im postoperativen Stadium II - IIIA nach UICC 7 ein hohes Rezidivrisiko. Aufgrund der aktuell gültigen UICC 8 werden in der Fachinformation die entsprechenden Tumorcharakteristika in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie des Lymphknotenstatus unabhängig von den TNM-Deskriptoren und Stadien dargelegt.

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

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte auf eine Nachkommastelle und Rechenergebnisse auf ganze Zahlen aufgerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (42). 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 (43–50).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

Angaben zur Prävalenz des Lungenkarzinoms wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut (RKI) entnommen, das die Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammenführt. Dem ZfKD zufolge 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 zuletzt verfügbaren Jahr 2019 in Deutschland bei 39.453 erkrankten Frauen und 54.029 erkrankten Männern (Tabelle 3-4; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (51).

Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2017–2019) (51)

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 wies die höchsten 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist im betrachteten Zeitraum eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern hingegen eine Abnahme.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Daten zur Inzidenz konnten ebenfalls der Datenbank des ZfKD entnommen werden. Im zuletzt verfügbaren Jahr 2019 wurden 23.546 neuerkrankte Frauen und 35.675 neuerkrankte Männer in Deutschland mit einem Lungenkarzinom erfasst (52). Die zuletzt verfügbare Prognose zur Inzidenz des Lungenkarzinoms des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) ist in deren Berichtschrift „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ gezeigt (53) (Tabelle 3-5). Die zuletzt verfügbaren Fallzahlen für 2020 und das mittlere Erkrankungsalter im selben Jahr wurden deren aktuellen Berichtschrift „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ entnommen (54).

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

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Prognose für 2022	25.000	34.700
Fallzahlen in 2020	22.590	34.100
Mittleres Erkrankungsalter in 2020	69	70

Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (53, 54)

Laut RKI und GEKID entwickeln sich die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen und sich denen der Frauen inzwischen sehr stark angenähert haben. Die gegenläufige Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt

werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen (54). Obwohl der Tabakkonsum bei den Frauen inzwischen auch rückläufig ist, werden aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung sinkende Raucheranteile bei Jugendlichen erst in einigen Jahrzehnten einen spürbaren Effekt auf die Erkrankungsraten haben (54).

Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet

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

Es gibt derzeit keine spezifischen Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen zu Patienten im Anwendungsgebiet. Zur Berechnung der Patientenzahlen wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von Atezolizumab in der Adjuvanz um neu diagnostizierte Patienten handelt, die nach der Diagnose adjuvant therapiert werden. Da die meisten Patienten mit frühem NSCLC nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch auf Basis von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher auf Basis der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Inzidenzbasierte Modelle wurden in vorangegangenen Dossiers als Modell in der Adjuvanz verwendet und seitens des IQWiG und G-BA anerkannt (55–64).

Die Inzidenzdaten reichen derzeit jedoch nur bis zum Jahr 2019 (letzte Abfrage: 06.09.2024). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit nur bis zum Jahr 2022 erstellt (53). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung 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.
- Es wird außerdem angenommen, dass die Rate, mit der Patienten auf eine PD-L1-Expression getestet werden, 100 % beträgt. Analysen des Versorgungsalltags zeigen, dass aktuell nur rund 60 % der Patienten zu Beginn einer kurativen Therapie auf PD-L1 getestet werden (23).

Das epidemiologische Modell basiert auf folgenden Schritten:

(1) Berechnung der Neuerkrankten mit einem Lungenkarzinom

Berechnung des Anteils der Patienten:

(2) mit NSCLC (bezogen auf 1)

(3) in den Stadien II bis IIIA (bezogen auf 2)

- (4) mit erfolgter Operation (bezogen auf 3)
- (5) mit R0-Resektion (bezogen auf 4)
- (6) die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten (bezogen auf 5)
- (7a) bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt (bezogen auf 6)
- (7b) bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 6)
- (8) Anzahl Patienten, bei denen keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 7a und 7b)
- (9) Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (bezogen auf 8)

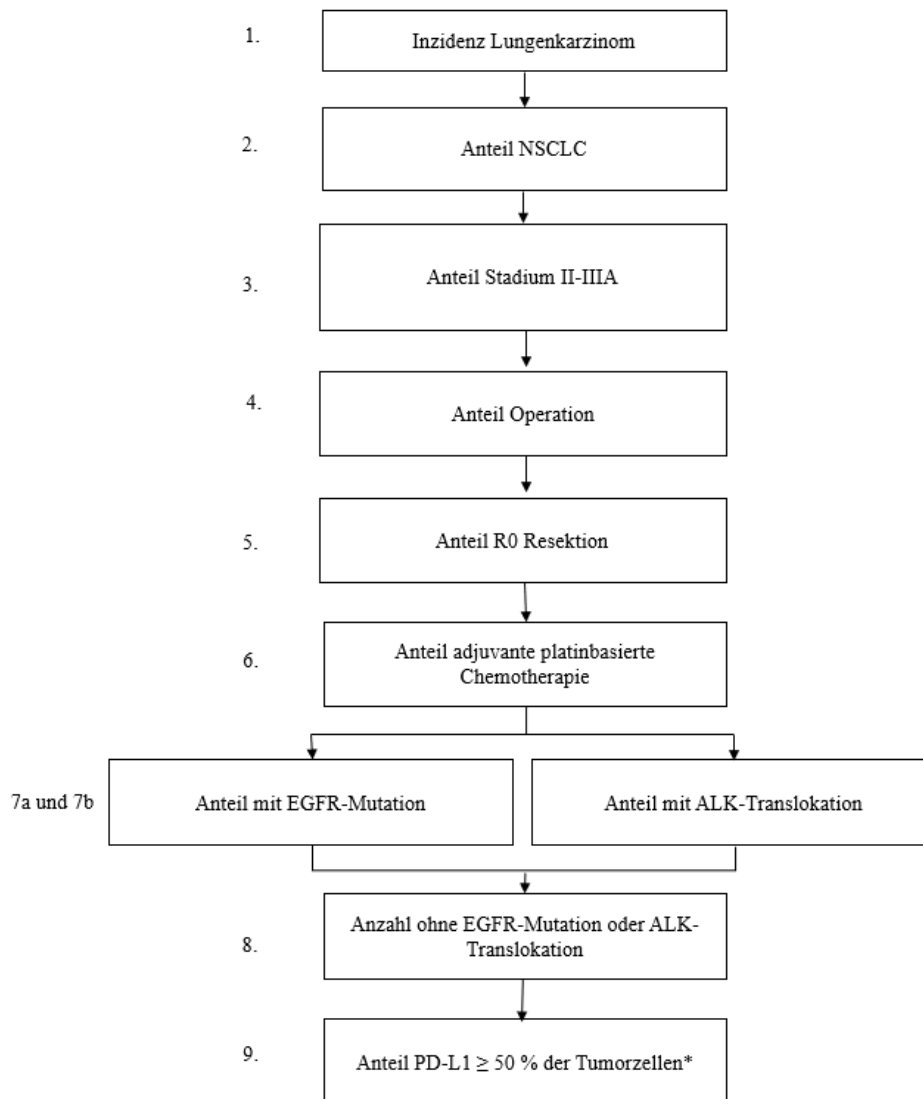


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

*Annahme: 100 % Testrate

Bei etwaigen Unsicherheiten aufgrund der gewählten Parameter werden in den nachfolgenden Berechnungsschritten eine Unter- und Obergrenze der jeweiligen Schätzung dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (42).

Ad (1) Neuerkrankte Patienten mit einem Lungenkarzinom

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (53). 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 (65). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend

in 2020 bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt (66). Dies entspricht der vom RKI und GEKID gewählten Variante der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in deren Berichtsheft „Krebs in Deutschland in 2017/2018“ (53).

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

Ad (2) Patienten mit NSCLC

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 (67). 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 heran (68–73).

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 Patienten mit NSCLC in den Stadien II-III A

Eine Analyse des ZfKD von Kraywinkel et al. (2018) liefert Daten zur Verteilung der UICC-Stadien bei Diagnostikstellung. Datenbasis waren diejenigen Krebsregister in Deutschland, die nach Schätzung des ZfKD im Zeitraum von 2003 bis 2014 einen Erfassungsgrad von mindestens 90 % ausgewiesen haben (Bayern, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Saarland, Sachsen, Schleswig-Holstein, Thüringen sowie der Regierungsbezirk Münster). Derzufolge befanden sich **6 %** aller Patienten bei Diagnose in Stadium IIA, **5 %** in IIB und **13 %** wurden dem Stadium IIIA zugeordnet (74).

Bezogen auf Berechnungsschritt 2 ergeben sich **11.194 – 12.714** Patienten mit NSCLC (24 %) in den Stadien II – IIIA in Deutschland im Jahr 2024.

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

Zur Ermittlung der Anzahl Patienten, die primär operiert werden, wurden Daten aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) herangezogen. Da die anderen Quellen dieses epidemiologischen Modells auf der 7. Version der UICC basieren und die Verschiebungen zwischen der 7. und 8. Version der UICC bestehen, wurde der Jahresbericht 2018 herangezogen (50). Dieser enthält die Kennzahlen des Jahres 2016, dem letzten Jahr vor der Einführung der UICC 8. Hinsichtlich dieser Quelle ist zu berücksichtigen, dass sich die Anteilswerte auf Patienten mit Lungenkarzinom allgemein und nicht speziell auf Patienten mit NSCLC beziehen. Da jedoch nur 18,8 % der Lungenkarzinome Kleinzellige Lungenkarzinome sind und davon wiederum nur 8,7 % in den Stadien II - IIIA

diagnostiziert werden, machen diese nur einen kleinen Patientenanteil aus und werden nicht herausgerechnet (44). Da in diesem Schritt der Anteil an operierbaren Patienten bestimmt wird, der maßgeblich durch die Tumorausbreitung (technische Operabilität) sowie klinischen Allgemeinzustand (funktionelle Operabilität) und nicht durch die Histologie beeinflusst wird, erscheint das Vorgehen in Anbetracht fehlender anderer möglicher Quellen angemessen.

Der Anteil der Patienten in den Stadien II - IIIA, die primär operiert werden, beträgt im Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren von 2018 im Stadium IIA 76,3 %, im Stadium IIB 69,6 % und im Stadium IIIA 46,8 %.

Die stadienspezifische Berechnung ergab einen Anteil von insgesamt **58,2 %** oder **6.516 – 7.402** Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA, die primär operiert werden.

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

Um den Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA zu bestimmen, bei denen der Tumor nach der Operation vollständig reseziert (R0-Resektion) wurde, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen, welche im Rahmen einer orientierenden Suche in MEDLINE identifiziert worden sind (48, 49). Datengrundlage bilden zum einen eine Kohorte mit 2.047 Patienten mit NSCLC, die in kurativer Intention zwischen 2009 und 2016 in 11 Krankenhäusern in den USA operiert wurden (49). Hiervon befanden sich 693 Patienten in den Stadien II bis IIIA (439 Patienten im Stadium II und 254 Patienten im Stadium IIIA). Eine R0-Resektion wurde bei 606 Patienten (87,4 %) erreicht.

Daten der zweiten Publikation stammen aus der US National Cancer Data Base (NCDB) mit Daten über 112.998 Resektionen, die zwischen 2004 und 2011 in den USA durchgeführt wurden (48). Insgesamt befanden sich 33.334 Patienten im Stadium II bis IIIA (21.500 Patienten im Stadium II und 11.834 Patienten im Stadium IIIA) und bei 3.442 Patienten (10,3 %) konnte keine komplette Resektion des Tumors erfolgen. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass der Tumor bei 89,7 % der Patienten in den Stadien II bis IIIA die operiert wurden, vollständig reseziert werden konnte.

Dementsprechend konnte bei **87,4 – 89,7 %** der Patienten in den Stadien II bis IIIA, die operiert wurden, eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden. Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad 4 berechneten Patienten in den Stadien II bis IIIA, die für eine Operation geeignet sind, einer Anzahl von **5.698 – 6.639** Patienten mit vollständiger Resektion des Tumors.

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

Die Zulassung von Atezolizumab setzt eine adjuvante Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. Bei der Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, wurde davon ausgegangen dass diese in allen Fällen platinbasiert war. Eine Auswertung des CRISP-Registers über die häufigsten adjuvanten Behandlungsregime

bestätigt, dass alle adjuvant behandelten Patienten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten (23).

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen. Zur Bestimmung der Untergrenze, wurden Daten aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei 831 Patienten mit NSCLC in frühen Stadien (Stadium IB bis IIIA) verwendet, bei denen eine komplette Resektion des Tumors zwischen 2009 und 2011 an 39 Studienzentren in Frankreich, Deutschland und England, durchgeführt wurde (47). Von den insgesamt 287 Patienten in den deutschen Studienzentren, befanden sich 217 Patienten in den Stadien II bis IIIA (121 Patienten im Stadium II und 96 Patienten im Stadium IIIA). 137 Patienten davon (63,1 %) erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Zur Bestimmung der Obergrenze, wurde eine weitere Auswertung aus den USA herangezogen. Diese bezieht sich auf Daten einer ebenfalls retrospektiven Beobachtungsstudie bei insgesamt 609 Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA, die zwischen 2007 und 2013 diagnostiziert und operiert wurden (46). 394 Patienten befanden sich in den Stadien II bis IIIA (240 Patienten im Stadium II und 154 Patienten im Stadium IIIA). 261 Patienten (66,2 %) davon erhielten eine adjuvante Chemotherapie.

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

Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad (5) berechneten Patienten in den Stadien II bis IIIA mit vollständiger Resektion des Tumors, **3.598 – 4.398** Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten.

Ad (7a) Anteil der Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt

Patienten mit einer EGFR-Mutation werden aus der Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab in der Adjuvanz herausgerechnet. Dazu liegen aus früheren Nutzenbewertungsverfahren Auswertungen des prospektiven CRISP-Registers (Griesinger et al.) und Ergebnisse der Beobachtungsstudie REASON vor (64, 75–79). Basierend auf diesen Ergebnissen liegt der Anteil der Patienten mit EGFR-Mutation bei **10,3 – 14,2 %**. Dies entspricht, bezogen auf Ad (6), **371 – 624** Patienten bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt.

Ad (7b) 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. Bisherige Zahlen zur ALK-Translokation in den Nutzenbewertungen liegen jedoch nur für fortgeschrittene Stadien vor. Eine orientierende Suche bei PubMed ergab drei Publikationen zur ALK-Translokation beim frühen NSCLC. Bei Blackhall et al. (2014) konnte bei 80 von 1.281 (6,2 %) Patienten mit einem Adenokarzinom mit Diagnose zwischen 2003 und 2009 in Stadium I bis III eine ALK-Translokation nachgewiesen werden. Die Daten stammen aus der European Thoracic Oncology Platform Lungscape iBiobank (80).

Chaft et al. (2019) haben Akten von Patienten des Memorial Sloan Kettering Cancer Center mit Diagnose eines frühen NSCLC zwischen 2009 und 2012 auf Vorliegen einer ALK-Translokation untersucht. Dort lag der Anteil in den Stadien I bis III über alle histologischen Subtypen hinweg bei 3,8 % (29/764), der fast ausschließlich durch das Adenokarzinom (n=27) bedingt war (81). Einem Review von Chevallier et al. (2021) zufolge lassen sich ALK-Translokationen auch beim fortgeschrittenen NSCLC fast ausschließlich bei den Adenokarzinomen nachweisen (82).

Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation liegt demzufolge bei **3,8 – 6,2 %**. Dies entspricht, bezogen auf Ad (6), **137 – 275** Patienten bei denen eine ALK-Translokation vorliegt.

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

Die Anzahl Patienten mit positiver EGFR-Mutation und ALK-Translokation, die unter Ad (7a) und Ad (7b) berechnet wurden, werden addiert (507 – 895 Patienten) und jeweils von der Anzahl Patienten aus Ad (6) abgezogen. Dies entspricht, bezogen auf die unter Ad (6) berechneten Patienten, einer Anzahl von **3.090 – 3.499** Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

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

Der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen wurde aus den tragenden Gründen des G-BA zu früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (72, 75, 78, 79, 83–85). Der Anteil der Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen betrug dort **25,9 – 28,9 %**. Dies entspricht einer Anzahl von **800 – 1.011** Patienten.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

- (1) Neuerkrankten mit einem Lungenkarzinom (63.369 Patienten)
- (2) Patienten mit NSCLC (46.640 – 52.976 Patienten)
- (3) Patienten in den Stadien II – IIIA (11.194 – 12.714 Patienten)
- (4) Patienten die primär operiert werden (6.516 – 7.402 Patienten)
- (5) Patienten mit R0-Resektion (5.698 – 6.639 Patienten)
- (6) Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten (3.598 – 4.398 Patienten)
- (7a) Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt (371 – 624 Patienten)
- (7b) Patienten, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (137 – 275 Patienten)
- (8) Patienten, bei denen keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorliegt (3.090 – 3.499 Patienten)
- (9) Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (800 – 1.011 Patienten)

Die Zielpopulation für die Therapie mit Atezolizumab umfasst für das Jahr 2024 **800 – 1.011** Patienten (siehe Tabelle 3-7). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar (siehe Tabelle 3-6).

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

Parameter	Einfluss	Begründung
Ausgangspopulation: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden nicht aus der Berechnung ausgeschlossen	Überschätzung	Durch den Einschluss liegen die Patientenzahlen grundsätzlich höher als bei Betrachtung nur erwachsener Patienten ab 18 Jahren. Die Überschätzung ist jedoch geringfügig.
PD-L1: Testraten wurden auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Im Versorgungsalltag werden aktuell nur rund 60 % der Patienten zu Beginn einer kurativen Therapie auf PD-L1 getestet (23)
Rate an primären Operationen bezieht sich auf das Lungenkarzinom insgesamt	Über-/Unterschätzung	Die Anteilswerte der operablen Primärfälle im Bericht der DKG beziehen sich auf das Lungenkarzinom allgemein und nicht auf das NSCLC im speziellen. Der Einfluss der Histologie auf die Operabilität bleibt unklar (50).

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (42).

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 im Einleitungskapitel zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme bei Frauen beobachtet. Die gegenläufige Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft fortsetzen (54).

Das RKI prognostizierte mithilfe der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose 25.000 Frauen und 34.700 Männer, die in 2022 an einem Lungenkarzinom neu erkranken (53). Mit der in Berechnungsschritt 1 beschriebenen eigenen Prognose wurden mithilfe des Bevölkerungsstands von 2022, der dem RKI zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch nicht vorlag, im selben Jahr 25.965 Frauen und 35.540 Männer vorhergesagt. Während das RKI von einer Bevölkerungszahl von 83.591.000 Einwohner ausging, basiert die eigene Prognose auf 84.358.845 Einwohnern.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Atezolizumab in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (siehe Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Atezolizumab-Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2024-2029

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	84.620,6	84.756,8	84.877,4	84.977,7	85.056,3	85.113,8
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) ^b	63.369	64.718	66.192	67.704	69.288	70.924
Patienten mit NSCLC ^c	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 in den Stadien II bis IIIA ^d	11.194 - 12.714	11.432 - 12.985	11.692 - 13.281	11.959 - 13.584	12.239 - 13.902	12.528 - 14.230
Patienten mit erfolgter Operation ^e	6.516 - 7.402	6.655 - 7.559	6.807 - 7.731	6.962 - 7.908	7.125 - 8.093	7.293 - 8.284
Patienten mit vollständiger Resektion ^f	5.698 - 6.639	5.820 - 6.780	5.952 - 6.934	6.088 - 7.093	6.231 - 7.259	6.378 - 7.430

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie ^g	3.598 - 4.398	3.674 - 4.491	3.758 - 4.594	3.844 - 4.698	3.934 - 4.808	4.026 - 4.922
Patienten mit EGFR-Mutation ^h	371 - 624	378 - 638	387 - 652	396 - 667	405 - 683	415 - 699
Patienten mit ALK-Translokation ⁱ	137 - 275	139 - 280	143 - 287	146 - 293	149 - 300	153 - 307
Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ^{h,i}	507 - 899	518 - 918	530 - 939	542 - 961	554 - 983	568 - 1.006
Patienten ohne EGFR-Mutation und ALK-Translokation ^{h,i}	3.090 - 3.499	3.156 - 3.573	3.228 - 3.654	3.302 - 3.738	3.379 - 3.825	3.459 - 3.916
Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen ^j	800 - 1.011	817 - 1.033	836 - 1.056	855 - 1.080	875 - 1.106	896 - 1.132
Zielpopulation	800 - 1.011	817 - 1.033	836 - 1.056	855 - 1.080	875 - 1.106	896 - 1.132

^a 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 2 (G2L2W2)), Summe aller Altersgruppen (66).

^b Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (53). 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 (65). 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. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in seinem Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ (53, 66).

^c Der Anteil der Patienten mit NSCLC beträgt 73,6 – 83,6 % (67).

^d Der Anteil Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA bei Erstdiagnose beträgt 24 % (74).

^e Der Anteil der Patienten, die primär operiert werden beträgt 58,2 % (50).

^f Der Anteil der Patienten mit vollständiger Resektion beträgt 87,4 – 89,7 % (48, 49).

^g Der Anteil der Patienten mit platinbasierter adjuvanter Chemotherapie beträgt 63,1 – 66,2 % (46).

^h Der Anteil der Patienten mit EGFR-Mutation beträgt 10,3 – 14,2 % (64, 75–78).

ⁱ Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation beträgt 3,8 – 6,2 % (80, 81).

^j Der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 – 28,9 % (72, 75, 78, 79, 83–85).

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 (42).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen

kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten* in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Atezolizumab (Tecentriq®)	800 – 1.011	703 – 888

* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 87,9 % (42, 86, 87).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Atezolizumab infrage 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 (42, 86, 87).

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 3-8 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2024 für die adjuvante Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen, beträgt somit 703 – 888 Patienten (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab infrage kommen, Prognose für 2024

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-C34) ^a	63.369
B	Patienten mit NSCLC (73,6 % – 83,6 % aus A)	46.640 - 52.976
C	Patienten in den Stadien II bis IIIA (24 % aus B)	11.194 - 12.714
D	Patienten, die primär operiert werden (58,2 % aus C)	6.516 - 7.402
E	Patienten mit vollständiger Resektion (R0 Resektion) (87,4 – 89,7 % aus D)	5.698 - 6.639
F	Patienten mit platinbasierter adjuvanter Chemotherapie (63,1 – 66,2 % aus E)	3.598 - 4.398
G	Patienten mit EGFR-Mutation (10,3 – 14,2 % aus F)	371 - 624
H	Patienten mit ALK-Translokation (3,8 – 6,2 % aus F)	137 - 275
I	Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (G + H)	507 - 899
J	Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (F – I)	3.090 - 3.499
K	Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen (25,9 – 28,9 % aus J)	800 - 1.011
L	Zielpopulation *: Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf \geq 50 % der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	800 - 1.011
M	GKV-Patienten (87,9 % aus L)	703 – 888
* 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 (42).		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben.	Erheblich gegenüber Beobachtendem Abwarten und Nicht-quantifizierbar gegenüber Pembrolizumab	703 – 888

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 703 – 888 GKV-Patienten für das Jahr 2024 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine adjuvante Behandlung mit Atezolizumab infrage kommen (42).

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 durch orientierende Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen verwendet sowie die für das AWG relevanten Leitlinien herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Prävalenz- und Inzidenzdaten wurden der Datenbank des ZfKD entnommen (51, 52). Weitere epidemiologische Maßzahlen lieferten die Berichtshefte von RKI und GEKID (53).

Epidemiologisches Modell

Zur Berechnung der prognostizierten Fallzahlen wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (66).

Die Prognose der Inzidenz des NSCLC erfolgte anhand dem „Joinpoint Trend Analysis Software“ des National Cancer Institute der USA (Version 5.0.2., Mai 2023) (88).

Angaben zum NSCLC-Anteil bei Lungentumoren wurden dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ entnommen (67).

Angaben zum Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA wurden einer Publikation des ZfKD entnommen (74). Angaben zum Anteil der Patienten, die für eine Operation geeignet sind, wurden dem Jahresbericht 2018 der zertifizierten Lungenkrebszentren entnommen (50).

Um den Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA zu bestimmen, bei denen der Tumor nach der Operation vollständig reseziert (R0 Resektion) wurde, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen (48, 49), welche im Rahmen einer orientierenden Recherche über den Zeitraum von Juni 2021 bis September 2021 in MEDLINE identifiziert wurden. Hierbei wurde u.a. nach folgenden relevanten Schlagwörtern gesucht:

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

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

Zur Bestimmung der Untergrenze des Anteils der Patienten, die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten, wurden publizierte Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie an 39 Studienzentren in Frankreich, Deutschland und England verwendet (47). In die Auswertung zum epidemiologischen Modell gingen nur Daten der deutschen Patienten ein. Zur Bestimmung der Obergrenze, wurde eine weitere Auswertung einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus den USA herangezogen (46).

Die weiteren Berechnungsschritte zum Anteil der Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation und zum Anteil der Patienten mit NSCLC, die eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen, wurden basierend auf den Tragenden Gründen der G-BA Beschlüsse zu früheren Nutzenbewertungen dargestellt (72, 79).

Der Anteil Patienten, bei dem eine ALK-Translokation vorliegt, wurde in der Literatur anhand einer orientierenden Suche bei PubMed gewonnen (80, 81).

Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten in 2023 wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (86). Die Angaben zur durchschnittlichen Bevölkerung im selben Jahr wurden beim Statistischen Bundesamt abgefragt (87).

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. 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 24.04.2024].
4. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest; 143(5 Suppl):e121S-e141S, 2013. doi: 10.1378/chest.12-2352.

5. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition; ISBN: 9781119263562. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2017.
6. 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.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 3.0 - März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 24.04.2024].
8. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
9. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
10. Navani N, Fisher DJ, Tierney JF, Stephens RJ, Burdett S. The Accuracy of Clinical Staging of Stage I-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis Based on Individual Participant Data. *Chest*; 155(3):502–9, 2019. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.020.
11. Kamigaichi A, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Adachi H, Shimada Y et al. Discrepancy Between Radiological and Pathological Tumor Size in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2022. doi: 10.1053/j.semtcvs.2022.12.001.
12. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(7):990–1003, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
13. 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.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Hrsg. TNM classification of malignant tumours. Seventh edition; ISBN: 9781444332414. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
15. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(7):593–602, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81.
16. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the

- forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(7):603–12, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31807ec803.
17. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(8):686–93, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31811f4703.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*; 2(8):706–14, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
 21. Tumorzentrum München. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; ISBN: 978-3-86371-330-0. 12. Aufl.: Zuckerschwerdt Verlag; 2020.
 22. Bousema JE, Aarts MJ, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek, Frank J C. Trends in mediastinal nodal staging and its impact on unforeseen N2 and survival in lung cancer. *Eur Respir J*; 57(4), 2021. doi: 10.1183/13993003.01549-2020.
 23. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-gGmbH, iOMEDICO. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III. Interim Report 5. Database cut: 30.06.2023; 2023.
 24. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*; 40(12):1356–84, 2022. doi: 10.1200/JCO.21.02528.
 25. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol*; 3(5):610–9, 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829.
 26. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 18(12):1610–23, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30691-5.
 27. Alam N, Shepherd FA, Winton T, Graham B, Johnson D, Livingston R et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a

- review of the literature. *Lung Cancer*; 47(3):385–94, 2005. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.08.016.
28. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 23(10):1274–86, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
 29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie - Abschlussbericht. IQWiG-Berichte – Nr. 982. Auftrag: S19-02: Stand: 19.10.2020. URL: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf [aufgerufen am: 09.08.2024].
 30. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 350(4):351–60, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
 31. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 352(25):2589–97, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa043623.
 32. Douillard J-Y, Rosell R, Lena M de, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 7(9):719–27, 2006. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
 33. Sedrakyan A, van der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 128(3):414–9, 2004. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.04.027.
 34. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
 35. Chen Y-Y, Wang L-W, Wang S-Y, Wu B-B, Wang Z-M, Chen F-F et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*; 8:2033–43, 2015. doi: 10.2147/OTT.S88700.
 36. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD011430, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
 37. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIa Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.
 38. Novello S, Torri V, Grohe C, Kurz S, Serke M, Wehler T et al. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial

- comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*; 33(1):57–66, 2022. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.017.
39. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The Lancet Oncology*; 14(7):619–26, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.
 40. 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].
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Beginn des Verfahrens: 15.07.2022. Beschlussfassung: 05.01.2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/> [aufgerufen am: 24.04.2024].
 42. Roche Pharma AG. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Atezolizumab - Indikationsgebiet: NSCLC, Adjuvanz; 2024.
 43. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 31. Deutscher Krebskongress 2014 Lungenkrebs. Stand: 21.02.2014. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/5._boqk_2014/thumbID.php?id=X%2FA%2FqgADl1kwXKdqBMkM9Q7%2FasNUbJBbYgqkYmrMD%2FRf%2F23BUWucAGQPjJpygn3DKwxwAE6lwplWaRvas8C91msMcIEbcYMN1qkUzyeV6QcvneEBwWVDA%3D%3D&sid=jl84hvkdm78kclesam94prqk6i [aufgerufen am: 10.05.2022].
 44. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*; 90(3):528–33, 2015. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.007.
 45. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation; 2016.
 46. Buck PO, Saverno KR, Miller PJE, Arondekar B, Walker MS. Treatment Patterns and Health Resource Utilization Among Patients Diagnosed With Early Stage Resected Non-Small Cell Lung Cancer at US Community Oncology Practices. *Clin Lung Cancer*; 16(6):486–95, 2015. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.010.
 47. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*; 124:310–6, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
 48. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*; 11(1):e5-16, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.002.

49. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of Pathologic Nodal Staging Quality With Survival Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Resection With Curative Intent. *JAMA Oncol*; 4(1):80–7, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2993.
50. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016: Stand: 20.04.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> [aufgerufen am: 05.05.2022].
51. 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].
52. 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].
53. 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.
54. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 669 (Auftrag A18-41).: Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [vom 20. Dezember 2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 11.05.2022].
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 900 (Auftrag A20-07). Stand: 14.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues

- Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung) [vom 2. Juli 2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1096 (Auftrag A21-11). Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz) [vom 15. Juli 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1146 (Auftrag A21-39). Stand: 29.06.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4590/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-668.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie) [vom 16. September 2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1207 (Auftrag A21-86).: Stand: 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 28.03.2022].
64. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
65. 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.

66. Statistische Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021). URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1695910722471&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&> [aufgerufen am: 07.05.2024].
67. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
68. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
69. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
70. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
71. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
72. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
73. 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) Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt): Stand: 16.05.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10501/2024-05-16_AM-RL-XII_Trastuzumab-deruxtecan_D-990_TrG.pdf [aufgerufen am: 24.06.2024].
74. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie*; 24(12):946–51, 2018. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [vom 20. Januar 2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf [aufgerufen am: 29.03.2022].
76. 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.
77. 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.
78. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
79. 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 ≥ 50 %,

- adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 05.01.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf [aufgerufen am: 24.06.2024].
80. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol*; 32(25):2780–7, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5921.
 81. Chaft JE, Dagogo-Jack I, Santini FC, Eng J, Yeap BY, Izar B et al. Clinical outcomes of patients with resected, early-stage ALK-positive lung cancer. *Lung Cancer*; 122:67–71, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.020.
 82. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*; 12(4):217–37, 2021. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217.
 83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbe-handlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [vom 03. August 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [aufgerufen am: 30.03.2022].
 84. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen: Stand: 09.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1802/2017-02-09_Modul3A_Pembrolizumab.pdf [aufgerufen am: 30.03.2022].
 85. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].
 86. 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 [aufgerufen am: 02.07.2024].
 87. 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].

88. 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 3-19 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 3-11 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Pembrolizumab		1x pro 21 Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Atezolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt jeweils 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse (i.v.) 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 Infusion (1, 2). Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab für die Dauer von einem Jahr fortzusetzen, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Jahr entspricht einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung mit 1.200 mg Atezolizumab. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht.

Im Folgenden wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die auf ein Jahr gerechnete Dosierung mit 1.200 mg i.v. bzw. 1.875 mg s.c. dargestellt.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Beobachtendes Abwarten

Nicht zutreffend.

Pembrolizumab

Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) bzw. 400 mg alle 6 Wochen gegeben (3). Es wird empfohlen, die Behandlung mit Pembrolizumab für die Dauer von einem Jahr fortzusetzen, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Jahr entspricht einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen bei einer 3-wöchentlichen Dosierung mit 200 mg Pembrolizumab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atezolizumab	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Pembrolizumab		1x pro 21 Tage Zyklus	17,4
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atezolizumab	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Pembrolizumab	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	17,4	200mg	3.480 mg (17,4x 200mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr (1–3).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atezolizumab	4.129,23 € (Tecentriq® 1.200 mg, 1 Durchstechflasche)	3.894,70 € (2,00 ^a ; 232,53 ^b)
	4.129,23 € (Tecentriq® 1.875 mg Injektionslösung, 1 Durchstechflasche)	3.894,70 € (2,00 ^a ; 232,53 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
Pembrolizumab	2.743,07 (Keytruda® 100 mg, 1 Durchstechflasche)	2.587,70 € (2,00 ^a ; 153,37 ^b)
Stand: 01.09.2024 a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Quelle: (4)		

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

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 2,00 €. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2024) 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 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Atezolizumab	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Entfällt	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit PD-L1-hochexprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Entfällt	-
Pembrolicumab		Entfällt	-

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab (i.v.)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1.740,00 €
Atezolizumab (s.c.)	Nicht zutreffend				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht zutreffend	Nicht bezifferbar			
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1.740,00 €

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 (5).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab	Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	67.767,78 €	-	0 - 1.740,00 €	67.767,78 € - 69.507,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar			
Pembrolizumab	Patienten mit PD-L1-hochoxprimierendem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie	90.051,96 €	-	1.740,00 €	91.791,96 €
Stand: 01.09.2024					
Quelle: (6)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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 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.

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 wurden den entsprechenden Fachinformationen in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im Fachinfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden ist.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Atezolizumab und Pembrolizumab sowie 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: 01.09.2024) berechnet (4). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die

tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (4). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.09.2024 gelistete Wert zugrunde gelegt (2,00 €) (4).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen von Atezolizumab und Pembrolizumab in ihrer aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen herangezogen. Auf eine Aufführung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung von Atezolizumab oder Pembrolizumab 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. 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].
4. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online. Stand: 01.09.2024. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
5. 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].

6. 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 zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms relevanten Passagen der Abschnitte 4.2 - 4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt (1, 2).

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.

PD-L1-Testung bei Patienten mit NSCLC

Tecentriq als Monotherapie

Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sind die Patienten für eine Behandlung mit Tecentriq basierend auf der PD-L1-Expression auf dem Tumor auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation).

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 3-20 dargestellt.

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

Indikation	Empfohlene Dosierung und Schema	Dauer der Behandlung
Tecentriq Monotherapie		
Intravenös		
NSCLC im Frühstadium	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen 	Für die Dauer von 1 Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht.
Subkutan		
NSCLC im Frühstadium	<ul style="list-style-type: none"> • 1 875 mg alle 3 Wochen 	Für die Dauer von 1 Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht.

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

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

Tabelle 3-21: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Ausschlag/ schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut	Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder bestätigtes Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder bestätigte toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myastheniesyndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis und Gesichtsparese	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
Myelitis	Grad 2, 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ($> 2 \times \text{ULN}$) 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 $\leq 10 \text{ mg/Tag}$ Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myokarditis	Grad 2 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Nephritis	Grad 2 (Kreatininspiegel $> 1,5 - 3,0 \times$ gegenüber Behandlungsbeginn oder $> 1,5 - 3,0 \times \text{ULN}$)	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 $\leq 10 \text{ mg/Tag}$ Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4 (Kreatininspiegel $> 3,0 \times$ gegenüber Behandlungsbeginn oder $> 3,0 \times \text{ULN}$)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myositis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Erkrankungen des Perikards	Grad 1 Perikarditis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen ²
	Grad 2 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Verdacht auf hämophagozytische Lymphohistiozytose ¹	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 - 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder wiederkehrende Grad 3	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen (außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können)
Sonstige Nebenwirkungen	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	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.

¹ Unabhängig vom Schweregrad

² 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn ALT oder AST auf > 10 x ULN oder das Gesamtbilirubin auf > 3 x ULN ansteigt.

Immunvermittelte Kolitis

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

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhö (Anstieg um ≥ 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 ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei 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 ≤ 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 ≥ 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 ≤ 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 \leq 10 mg/Tag orales Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Myositis Grad 4 oder rezidivierender Myositis Grad 3 dauerhaft abzusetzen oder, wenn die Kortikosteroid-Dosis nicht innerhalb von 12 Wochen nach Auftreten auf ein Äquivalent von \leq 10 mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

Immunvermittelte 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 \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Reaktionen der Haut von Grad 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen und Kortikosteroide sind anzuwenden.

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

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

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 \geq 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.

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 Gehirnmetastasen, Patienten mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 (außer Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind), 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® 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 °C bis 8 °C nachgewiesen.

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

Tecentriq® 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 $\leq 30\text{ °C}$ 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 Polyvinylchlorid (PVC)-, Polyolefin (PO)-, Polyethylen (PE)- oder Polypropylen (PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid Infusionslösung verdünnen.

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

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

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

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

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

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

Tecentriq® 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 (PP), Polycarbonat (PC), Edelstahl (SS), Polyvinylchlorid (PVC) und Polyurethanen (PU) 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 (Typ-1-Diabetes mellitus, 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 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</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>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpass (Alle immunvermittelten Nebenwirkungen ausgenommen schwere kutane Nebenwirkungen [Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARS)]) • SCARs: Eine direkte Kommunikation mit medizinischem Fachpersonal (<i>direct healthcare professional communication</i>; DHPC) wurde im März 2021 einmalig 	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>SCARs: Analysen der Verteilung und des Erhalts der DHPC werden vorgenommen um die Effektivität der Risikominimierungsmaßnahme zu beurteilen.</p>

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information (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 [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 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen. (Seite 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)	

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 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 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 [aufgerufen am: 09.08.2024].