

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

*Durvalumab (Imfinzi®)*

AstraZeneca GmbH

**Modul 3 A**

*Lokal fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom (NSCLC)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) nach ICD-10-Code für das Jahr 2014 in Deutschland .....	11
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation .....	16
Tabelle 3-3: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC.....	19
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland.....	24
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2014 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2014 in Deutschland.....	26
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms.....	26
Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate, rohen 5-Jahres-Prävalenzrate, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz .....	28
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patienten .....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	54
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	55
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	56
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit IMFINZI 10 mg/kg behandelt wurden .....	68

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Neuerkrankungsrate des Lungenkarzinoms in Deutschland .....	12
Abbildung 2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation .....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BSC	Best-Supportive-Care
CT	Computertomografie
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Co-Operative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	Altersstandardisierte Rate nach dem Europastandard
EU	Europäische Union
EURD	List of European Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports
G1-L2-W2	G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau L2: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre W2: Langfristiger Wanderungssaldo 200.000 Personen/Jahr
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG1	Immunglobulin-G1
IU	Internationale Einheit (International Unit)
LLN	Unterer Normwert (Lower Limit of Normal)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NAb	Neutralisierender Antikörper
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NW	Nebenwirkung
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/2	Programmed Cell Death-Ligand 1/2
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PK	Pharmakokinetisch
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Durvalumab (Imfinzi®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist [1].

Da auch in Übereinstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) keine weiteren Arzneimittel mit Zulassung und entsprechender Evidenz für eine Wirksamkeit im Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten [2], wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

- Best-Supportive-Care (BSC)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 14. Juli 2016 (Beratungsanforderung 2016-B-066) wurde für Durvalumab BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [3]. Da keine relevanten Änderungen oder neuen Erkenntnisse vorliegen, die einen Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründen würden, folgt AstraZeneca dieser Entscheidung.

Unter BSC versteht der G-BA diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [3].

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

*Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

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

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

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie der Recherche und Synopse zur Evidenz. Zudem werden Angaben zu möglichen Therapieregimen und deren Relevanz im deutschen Versorgungskontext der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms entnommen.

### **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. AstraZeneca AB. Fachinformation - Imfinzi® 50 mg/ml. Stand der Information: September 2018.
2. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2016-B-066. 14. Juli 2016.

### 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.

#### Definition und Häufigkeit des Lungenkarzinoms

Lungenkarzinome sind epitheliale Malignome, die vorrangig in der Lunge entstehen [1]. Entsprechend der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10) wird das Lungenkarzinom folgenden Kodierungen zugeordnet: C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“. Neuerkrankungen dieser Krankheitsgruppe sind zu über 99% bösartigen Neubildungen der Bronchien oder der Lunge zuzuordnen, der Anteil an Neuerkrankungen durch bösartige Neubildungen der Trachea (C33) ist mit etwa 0,1% sehr gering [2, 3] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) nach ICD-10-Code für das Jahr 2014 in Deutschland

	Anzahl Patienten		Anteil von Patienten mit ICD-10 C34 <sup>a</sup> an C33 <sup>b</sup> & C34 <sup>a</sup> in %
	ICD-10 C34 <sup>a</sup>	ICD-10 C33 <sup>b</sup> & C34 <sup>a</sup>	
<b>Frauen</b>	19.253	19.276	99,9
<b>Männer</b>	34.509	34.559	99,9
<b>Gesamt</b>	53.762	53.835	99,9

a: Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge  
b: Bösartige Neubildung der Trachea  
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2018 [2]

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen, mit einer steigenden Tendenz für die Anzahl an Neuerkrankungen. In Deutschland waren im Jahr 2015 knapp 25% aller Todesfälle auf eine Krebserkrankung zurückzuführen. Von den 226.337 Personen, die an Tumoren verstarben, gingen 45.259 Todesfälle auf bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge zurück [3]. In Deutschland versterben jährlich 29.560 Männer bzw. 15.524 Frauen an den Folgen eines Lungenkarzinoms

(Stand 2014). Damit ist das Lungenkarzinom in Deutschland mit einem Anteil von 15,3% bei Frauen an zweiter Stelle und mit einem Anteil von 24,4% bei Männern an erster Stelle der häufigsten Krebstodesursachen [4]. Während die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 insgesamt 53.835 betrug (34.559 Männer und 19.276 Frauen) [2], wird für das Jahr 2018 mit einem Anstieg auf 55.700 (33.700 Männer und 22.000 Frauen) Neuerkrankungen gerechnet [4]. Seit dem Ende der 1990er Jahre sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Männern und Frauen gegenläufig: Während sie bei Frauen kontinuierlich angestiegen sind, nahmen sie bei Männern ab (siehe Abbildung 1). Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung des Tabakkonsums zurückgeführt werden und wird sich vermutlich weiter fortsetzen [2, 4].

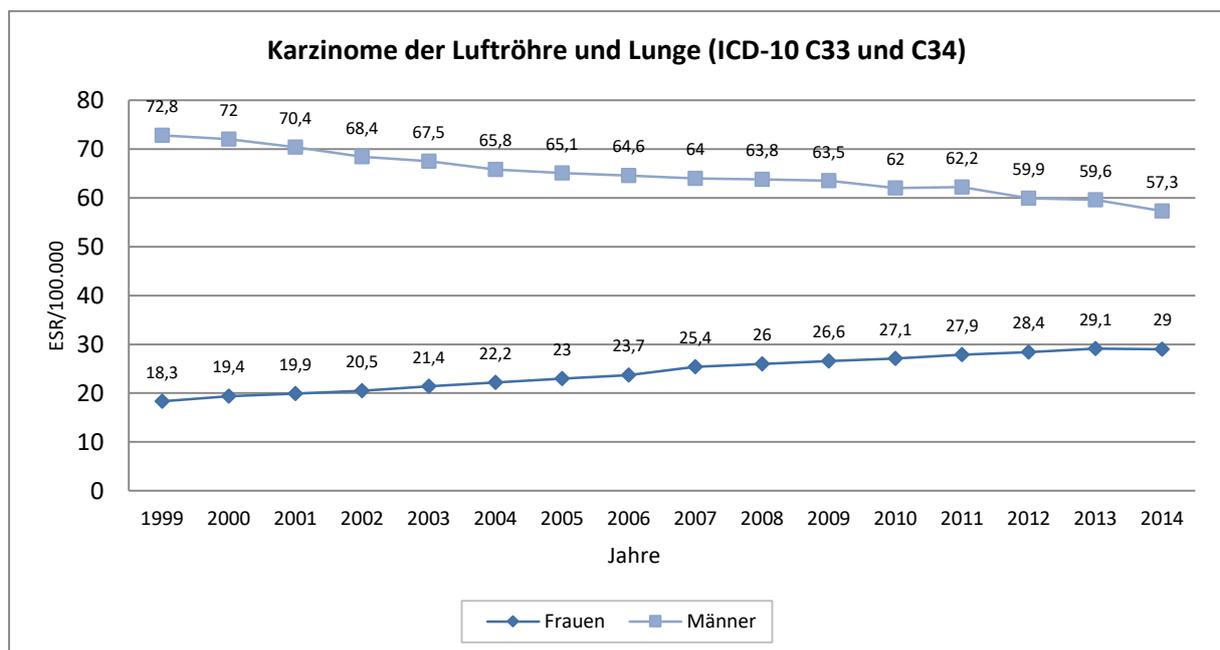


Abbildung 1: Neuerkrankungsrate des Lungenkarzinoms in Deutschland

ESR: Altersstandardisierte Rate nach dem Europastandard; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Modifiziert nach Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2018 [2]

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 69 und für Männer bei 70 Jahren. Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren mit sehr niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 20% für Frauen bzw. von 15% für Männer [4].

### Ursachen/Pathogenese

Bei bis zu neun von zehn Männern und mindestens sechs von zehn Frauen lassen sich Lungenkarzinomerkrankungen auf aktives Rauchen zurückführen, daher gilt Zigarettenrauchen als der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkarzinomen [4]. Im Vergleich zum lebenslangen Nichtraucher haben Raucher in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa 9- bis 24-fach höheres Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken [5]. In der Europäischen Union (EU) kann bei 85% (91%

Männer, 65% Frauen) aller lungenkrebsbedingten Todesfälle ein ursächlicher Zusammenhang zum Rauchen festgestellt werden [5]. Neben den Hauptbestandteilen Nikotin und Teer enthält Zigarettenrauch eine Vielzahl weiterer potenziell karzinogener Stoffe. Dazu zählen sowohl organische als auch anorganische Substanzen, wie z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine oder Arsen, die permanente Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure hervorrufen können, welche wiederum zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorgenese führen können [6]. Auch andere exogene Faktoren, wie beispielsweise ionisierende Strahlung, Feinstaub, Dieselemissionen, Asbest- oder Quarzstäube erhöhen das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken [4, 5]. Ein erhöhtes Risiko ergibt sich hier bei bestimmten Bevölkerungsgruppen, beispielsweise aus Ballungsräumen mit Langzeitbelastung durch Feinstaub, oder auch LKW- bzw. Busfahrer mit hoher Exposition gegenüber Dieselabgasen [5]. Auch genetische Faktoren werden als wahrscheinliche Einflussgrößen betrachtet [4]. Laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie haben Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese bei Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [1].

Die Krebsentstehung ist ein komplexer mehrstufiger, mutagener Prozess, welcher auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden kann [7]. Krebszellen entwickeln Eigenschaften wie unkontrollierte Proliferation, Unabhängigkeit von Wachstumssignalen, Widerstand gegenüber antiproliferativen und apoptotischen Signalen sowie die Neubildung von Blutgefäßen. Dies resultiert in unkontrolliertem Wachstum und kann das Streuen des Tumors begünstigen. Durch die große Anzahl an genetischen und epigenetischen Veränderungen werden tumorspezifische Antigene gebildet, die zur Tumorerkennung durch das Immunsystem führen [8-10]. Allerdings haben einige Tumoren Eigenschaften entwickelt, um der Überwachung und Vernichtung durch das Immunsystem zu entgehen. Beim Lungenkarzinom ist hierfür beispielsweise der Signalweg des Programmed Cell Death 1 (PD-1)/Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) relevant. Er führt zu einer Hemmung der T-Zellaktivität (siehe Modul 2).

### **Verlauf der Erkrankung und Symptomatik**

Die Prognose für den einzelnen Patienten ist vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad und der Histologie des Tumors [5] sowie dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und eventuellen Komorbiditäten abhängig [1]. Mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit bei Lungenkarzinompatienten ist die häufig erst späte Diagnose [5], da bisher keine etablierte Maßnahme zur Früherkennung des Lungenkarzinoms existiert [4]. Aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik kommt es meist zu einer späten Diagnosestellung und zu einer verzögerten Überweisung an einen Spezialisten [5]. Lediglich sechs bis 13% der Patienten sind bei Neudiagnose asymptomatisch [11], während etwa 90% bereits zu diesem Zeitpunkt Symptome zeigen [5]. Die Prognose asymptomatischer Patienten ist geringfügig besser als die symptomatischer Patienten [11]. Es wird zwischen lokal tumorbedingten, metastasenbedingten und allgemeinen systemischen Symptomen unterschieden. Die initial auftretenden Symptome, wie z. B. Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Hämoptyse (Bluthusten), stehen häufig in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor [5]. Patienten mit Lungenkarzinom weisen zudem meist zahlreiche

unspezifische systemische Symptome, wie z. B. Anorexie (Appetitverlust), Gewichtsverlust oder Schwächegefühl auf, welche bereits auf eine systemische Metastasierung hinweisen können [5, 11]. Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung beeinflusst [12]. Die intrathorakale Ausbreitung des Tumors verursacht durch Beteiligung der Nerven, der Thoraxwand und der Pleura, sowie von Gefäß- und viszeralen Strukturen weitere Symptome, wie beispielsweise Heiserkeit durch Infiltration des Nervus recurrens oder das Horner-Syndrom. Zudem kann bei diesen Patienten ein sogenanntes Vena-Cava-Superior-Syndrom auftreten, bei dem aufgrund einer Einflusstauung am Herzen, Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen [5, 11]. Bei ca. 50% der Patienten treten Brustwand- oder Thoraxschmerzen durch eine Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand auf [5]. Symptome aufgrund von Fernmetastasen werden bei ca. einem Drittel der Patienten beobachtet. Damit gehen Symptome, wie z. B. Schmerzen (Knochen- und Kopfschmerzen), Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit, einher. Lungenkarzinome können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers bilden (beispielsweise Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominale Lymphknoten, Gehirn sowie axilläre, supraclaviculäre und zervikale Lymphknoten). Besonders häufig sind unter anderem Knochenmetastasen, von denen oft das Axialskelett und proximale Röhrenknochen betroffen sind [5, 11]. Speziell bei NSCLC-Patienten im Stadium III (primär ohne Metastasen) besteht neben dem Risiko der systemischen Metastasierung ein kumulatives Risiko von bis zu 50% für eine Hirnmetastasierung nach fünf Jahren [5].

### **Diagnostik**

Bei einer Verdachtsdiagnose auf Lungenkarzinom erfolgen eine Anamnese (Berücksichtigung der Krankheitsvorgeschichte, Rauchgewohnheiten, beruflichen Schadstoffbelastung sowie Familienanamnese), Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Gerinnungswerte) und die Verdachtsbestätigung anhand von bildgebenden Verfahren. Eine Übersichtsaufnahme des Thorax wird als initiales radiologisches Verfahren zur Abklärung des Verdachts empfohlen. Die kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Oberbauch mittels Computertomografie (CT) sollte bei Verdacht oder auch bei nachgewiesenem Primärtumor zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors durchgeführt werden. Da die CT genaue Informationen über die Lage von Läsionen liefern kann, sollte diese Untersuchung stets vor invasiven Maßnahmen, wie der Bronchoskopie oder der Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Unterstützend kann eine Magnetresonanztomografie oder ein transthorakaler Ultraschall verwendet werden, um eine mögliche Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe beurteilen zu können [5].

Die histologische Untersuchung bei klinischer oder bildgebender Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom ist Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung, die Abgrenzung des NSCLC vom kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) sowie eine präzise morphologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Für jeden Patienten muss individuell entschieden werden, auf welchem Weg und mit welcher Entnahmemethode Probenmaterial gewonnen werden kann. Der Entnahmeweg hängt dabei von der Erreichbarkeit der Läsionen ab. Zentrale pulmonale Läsionen sind mit bronchialem Zugang in der Regel gut erreichbar.

Bei peripheren Lungenläsionen ist eine perkutane transthorakale Biopsie der bronchoskopischen Biopsie überlegen. Eine Probennahme kann aus dem Primärtumor, Lymphknoten oder Metastasen erfolgen. Wegen der erzielbaren Probenmenge werden bevorzugt endobronchiale Zangenbiopsien, transbronchiale sowie transthorakale Stanzbiopsien oder – wenn verfügbar – Kryobiopsien durchgeführt [13, 14]. Die Gewinnung von zytologischen Proben mittels Feinnadelaspiration oder Bürstenabstrich stellt eine valide Alternative dar, falls anders kein Gewebe gewonnen werden kann [15]. Falls eine eindeutige Klärung über minimalinvasive Methoden nicht möglich ist, sollte eine chirurgische Biopsie durchgeführt werden. Neben der phänotypischen Charakterisierung der Erkrankung findet auch auf Grundlage der bildgebenden Diagnostik die Einteilung in das Tumorstadium statt [5]. Da die Metastasenbildung in fast allen Regionen des Körpers möglich ist [1], wird nach Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose eines primären Lungenkarzinoms und der Differenzierung des NSCLC durch die Pathologie eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung der klinischen Symptome empfohlen. Für die Stadieneinteilung werden weitere bildgebende Untersuchungen (z. B. CT, Positronen-Emissions-Tomografie [PET]-CT und Fluordesoxyglukose PET sowie eine Magnetresonanztomographie des Gehirns) erforderlich [5].

### **Histologische Subtypen und Einteilung der Krankheitsstadien**

Auf der Grundlage distinkter zellmorphologischer Merkmale werden Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterteilt. Die Basis der histopathologischen Typisierung bildet die jeweils gültige Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation. Es werden die folgenden Gruppen unterschieden: Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Tumoren, großzellige Karzinome, adenosquamöse Karzinome, pleomorphe Karzinome, spindenzellige Karzinome, riesenzellige Karzinome, Karzinosarkome, pulmonale Blastome, andere unklassifizierte Karzinome sowie Tumoren vom Speicheldrüsentyp, Papillome und Adenome [5]. Phänotypisch wird zwischen dem SCLC sowie dem NSCLC unterschieden. Das SCLC stellt eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren dar, welche sich durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsaktivität auszeichnet [16] und aufgrund der frühen Metastasierungsneigung die schlechteste Prognose aufweist [4]. Bezogen auf Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2016 handelte es sich bei 83,2% der Fälle um NSCLC und bei 16,8% der Fälle um SCLC<sup>1</sup>. Therapieempfehlungen differenzieren aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie und folglich auch unterschiedlichen Ansprechens auf Therapien zwischen dem SCLC und dem NSCLC [1, 5, 18, 19].

Die Erkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese Einteilung hilft, die Prognose des Patienten abzuschätzen sowie die Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse des Patienten festzulegen [1]. Die Stadieneinteilung (Staging) des Lungenkarzinoms erfolgt anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen

---

<sup>1</sup> Berechnung anhand der Gesamtzahl der NSCLC- und SCLC-Fälle. Fälle ohne nähere Angaben zur Histologie (5,9%) wurden nicht berücksichtigt [17].

(TNM)-Klassifikation und der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) [5, 20].

Die aktuell geltende und von der UICC anerkannte 8. Auflage der TNM-Klassifikation ist am 01. Januar 2017 in Kraft getreten und wird von den aktuellsten Leitlinien herangezogen [5, 21]. Viele der Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie der Großteil der Literatur beziehen sich dennoch weiterhin auf die bis Ende 2016 gültige 7. Auflage. Daher werden in dem vorliegenden Modul beide Klassifikationen dargestellt, im Folgenden aber vorrangig die 7. Auflage der TNM-Klassifikation herangezogen.

Die TNM-Klassifikation ist eine mehrdimensionale Einteilung, die unterschiedliche Schweregrade nach Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) sowie der Fernmetastasen (M) angibt [5]. Diese Einteilung ist der beste Indikator für die Überlebensprognose des Patienten [22] und ist somit ebenfalls entscheidend für die Wahl der Therapie. Durch Aktualisierung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation und Inkrafttreten der 8. Auflage kommt es vereinzelt zu Verschiebungen innerhalb der TNM-Kategorien (vgl. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
<b>Bis Dezember 2016<sup>a, b</sup></b> <b>(7. Auflage)</b>		<b>Ab Januar 2017<sup>c</sup></b> <b>(8. Auflage)</b>	
<b>T (Tumor)</b>			
<b>Tis</b>	- Carcinoma in situ	<b>Tis</b>	- Carcinoma in situ
<b>T1</b>	- Größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt - <b>T1a:</b> Größter Durchmesser ≤2 cm - <b>T1b:</b> Größter Durchmesser >2 cm aber ≤3 cm	<b>T1</b>	- Größter Durchmesser ≤3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt - <b>T1a(mi):</b> Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil <5 mm Durchmesser) - <b>T1a:</b> Größter Durchmesser ≤1 cm - <b>T1b:</b> Größter Durchmesser >1 cm aber ≤2 cm - <b>T1c:</b> Größter Durchmesser >2 cm aber ≤3 cm

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
<b>Bis Dezember 2016<sup>a, b</sup> (7. Auflage)</b>		<b>Ab Januar 2017<sup>c</sup> (8. Auflage)</b>	
<b>T2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größter Durchmesser &gt;3 cm aber ≤7 cm oder               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltration des Hauptbronchus ≥2 cm distal der Carina oder</li> </ul> </li> <li>- Infiltration der viszeralen Pleura oder               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, aber nicht die gesamte Lunge umfassen</li> </ul> </li> <li>- <b>T2a:</b> Größter Durchmesser &gt;3 aber ≤5 cm</li> <li>- <b>T2b:</b> Größter Durchmesser &gt;5 aber ≤7 cm</li> </ul>	<b>T2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größter Durchmesser &gt;3 cm aber ≤5 cm oder</li> <li>- Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina oder</li> <li>- Infiltration der viszeralen Pleura oder</li> <li>- Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>T2a:</b> Größter Durchmesser &gt;3 cm aber ≤4 cm</li> <li>- <b>T2b:</b> Größter Durchmesser &gt;4 cm aber ≤5 cm</li> </ul> </li> </ul>
<b>T3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größter Durchmesser &gt;7 cm oder</li> <li>- Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Diaphragma, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard oder</li> <li>- Tumor im Hauptbronchus &lt;2 cm distal der Carina, aber ohne Beteiligung der Carina oder</li> <li>- Tumorassoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie der gesamten Lunge oder</li> <li>- Zusätzliche(r) Tumorknoten im selben Lungenlappen</li> </ul>	<b>T3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größter Durchmesser ≥5 cm, aber ≤7 cm oder</li> <li>- Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietalem Perikard oder</li> <li>- Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
<b>T4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder</li> <li>- Zusätzliche(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>	<b>T4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größter Durchmesser &gt;7 cm oder</li> <li>- Mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder</li> <li>- Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
<b>Bis Dezember 2016<sup>a, b</sup> (7. Auflage)</b>		<b>Ab Januar 2017<sup>c</sup> (8. Auflage)</b>	
<b>N (Lymphknoten)</b>			
<b>N0</b>	- Keine Lymphknotenmetastasen	<b>N0</b>	- Keine Lymphknotenmetastase(n)
<b>N1</b>	- Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten	<b>N1</b>	- Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
<b>N2</b>	- Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	<b>N2</b>	- Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	- Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten	<b>N3</b>	- Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
<b>M (Metastase)</b>			
<b>M0</b>	- Keine Fernmetastase(n)	<b>M0</b>	- Keine Fernmetastase(n)
<b>M1</b>	- Fernmetastase(n) <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>M1a:</b> Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen und</li> <li>- Pleura mit knotigem Befall oder</li> <li>- Maligner Pleuraerguss oder</li> <li>- Maligner Perikarderguss</li> <li>- <b>M1b:</b> Fernmetastase(n)</li> </ul>	<b>M1</b>	- Fernmetastase(n) <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>M1a:</b> Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder</li> <li>- Pleura mit knotigem Befall oder</li> <li>- Maligner Pleuraerguss oder</li> <li>- Maligner Perikarderguss</li> <li>- <b>M1b:</b> Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ</li> <li>- <b>M1c:</b> Mehrere extrathorakale Fernmetastasen (&gt;1) in einem oder mehreren Organen</li> </ul>
<p>a: Seit Januar 2017 ist die 8. Auflage der TNM-Klassifikation gültig. Da sich sowohl Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie der Großteil der Literatur dennoch weiterhin auf die bis Ende 2016 gültige 7. Auflage beziehen, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung an dieser Stelle beide Klassifikationen dargestellt, im Folgenden aber vorrangig die 7. Auflage der TNM-Klassifikation herangezogen.</p> <p>b: Quelle: Modifiziert nach Novello et al., 2016 [23]</p> <p>c: Quelle: Modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [5]</p> <p>TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen</p>			

Basierend auf der Kombination der drei Deskriptoren (TNM) wird das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien eingeteilt (0, I, II, III, IV). Auch die Einteilung der

Krankheitsstadien wurde mit Inkrafttreten der 8. Auflage aktualisiert. Eine Gegenüberstellung der Einteilung der Krankheitsstadien anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation sowie der 8. Auflage ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
<b>Bis Dezember 2016<sup>a, b</sup> (7. Auflage)</b>				<b>Ab Januar 2017<sup>c</sup> (8. Auflage)</b>			
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a/b	N0	M0	<b>IA1</b>	T1a(mi)	N0	M0
					T1a	N0	M0
				<b>IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>IA3</b>	T1c	N0	M0				
<b>IB</b>	T2a	N0	M0	<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0				
	T2a	N1	M0				
<b>IIB</b>	T2b	N1	M0	<b>IIB</b>	T1a-c	N1	M0
	T3	N0	M0		T2a/b	N1	M0
T3					N0	M0	
<b>IIIA</b>	T1a/b	N2	M0	<b>IIIA</b>	T1a-c	N2	M0
	T2a/b	N2	M0		T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0		T3	N1	M0
	T3	N2	M0		T4	N0	M0
	T4	N0	M0		T4	N1	M0
	T4	N1	M0				
<b>IIIB</b>	T4	N2	M0	<b>IIIB</b>	T1a-c	N3	M0
	Jedes T	N3	M0		T2a/b	N3	M0
T3					N2	M0	
T4	N2	M0					
				<b>IIIC</b>	T3	N3	M0
					T4	N3	M0

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
<b>Bis Dezember 2016<sup>a, b</sup></b> <b>(7. Auflage)</b>				<b>Ab Januar 2017<sup>c</sup></b> <b>(8. Auflage)</b>			
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1a	<b>IVA</b>	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b		Jedes T	Jedes N	M1b
				<b>IVB</b>	Jedes T	Jedes N	M1c
<p>a: Seit Januar 2017 ist die 8. Auflage der TNM-Klassifikation gültig. Da sich sowohl Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie der Großteil der Literatur dennoch weiterhin auf die bis Ende 2016 gültige 7. Auflage beziehen, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung beide Klassifikationen dargestellt, im Folgenden aber vorrangig die 7. Auflage der TNM-Klassifikation herangezogen.</p> <p>b: Quelle: Modifiziert nach Novello et al., 2016 und Griesinger et al., 2017 [1, 23]</p> <p>c: Quelle: Modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [5]</p> <p>IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control</p>							

Während sich die N-Kategorie nicht verändert hat, wurden in der T- und M-Kategorie weitere Substadien eingeführt, bzw. Stadien neu kategorisiert [24] (siehe Tabelle 3-3). Die T-Deskriptoren beschreiben die Ausdehnung des Primärtumors, bei der zur Differenzierung vorrangig die größte Tumorausdehnung eine Rolle spielt, der Befall von umliegendem Gewebe jedoch auch berücksichtigt wird. Die 8. Auflage ermöglicht unter anderem durch eine striktere Differenzierung anhand des Tumordurchmessers eine genauere Bestimmung der Deskriptoren T2-T4. Die N-Deskriptoren beschreiben nach wie vor das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen; hier ergeben sich durch die Aktualisierung keine Anpassungen. In der M-Kategorie von Stadium IV, gibt es inzwischen, gegenüber der Vorversion mit M1a und M1b, zusätzlich die Kategorie M1c. Dadurch kann nun zwischen einer oder mehreren Fernmetastasen unterschieden werden (Deskriptoren M1b/c) [25].

Die Stadien I und II beschreiben weiterhin die frühen Stadien der NSCLC Erkrankung und das Stadium III nach wie vor Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC [21]. Im Stadium III wurde ein weiteres Substadium definiert, um eine präzisere Einschätzung der Prognose zu ermöglichen (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die Erweiterung des Stadium III um das zusätzliche Substadium IIIC, das vorher in Stadium IIIB enthalten war, begründet sich durch die Notwendigkeit, dieses Stadium nach Krankheitsschwere abzustufen und gleichzeitig eine klare Differenzierung des lokal fortgeschrittenen vom metastasierten Stadium IV hinsichtlich möglicher Therapieoptionen zu schaffen [20]. Somit ergibt sich, durch die Anpassungen von der 7. zur 8. Auflage der TNM-Klassifikation, eine bessere Abgrenzung zwischen den Substadien, wodurch eine genauere Einschätzung der Prognose möglich werden soll [24]. Choi et al. haben in einer Studie die klinischen Auswirkungen der neuen TNM-Klassifikation auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC nach Radiochemotherapie untersucht. Aus dieser Studie geht hervor, dass sich durch die neue Einteilung der T-Deskriptoren nur minimale Verschiebungen zwischen den nicht fernmetastasierten Stadien ergeben können. Bei einem Großteil der Patienten kam es lediglich

zu Verschiebungen innerhalb der Substadien [26]. Bislang hat sich die Wahl der Therapie durch die Aktualisierung der TNM-Klassifikation nicht verändert [5].

### **Zielpopulation**

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC im Stadium III. Die Tumorausdehnung zeigt bei diesen Patienten keine klinisch nachweisbare Fernmetastasierung [27]. Patienten mit einer metastasierten Erkrankung im Stadium IV sind nicht Teil des Anwendungsgebiets. NSCLC-Patienten im Stadium III werden hinsichtlich ihrer Operabilität unterteilt [5]. Durvalumab ist für Patienten zugelassen, für die eine Operation des Tumors keine Therapieoption mehr darstellt.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Durvalumab sind Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von NSCLC-Patienten im Stadium III beträgt lediglich 14,2% [28]. Während es sich in den frühen Erkrankungsstadien I und II im Allgemeinen um operable Patienten handelt, ist in den fortgeschrittenen Stadien (III und IV) eine Operation oftmals nicht mehr angezeigt [5, 21]. Eine mögliche vollständige Tumoresektion hat jedoch einen großen Einfluss auf die Prognose des Patienten. Das lokal fortgeschrittene NSCLC (Stadium III) ist eine sehr heterogene Gruppe aus operablen und inoperablen Patienten mit sehr unterschiedlichen Prognosen und Behandlungsoptionen [29]. Das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich die Population der inoperablen Patienten.

### **Therapieempfehlungen und -ziele**

Die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC im Stadium III ist die Radiochemotherapie [1, 5, 21, 30]. Hierbei handelt es sich um die kombinierte Anwendung einer Bestrahlung mit einer zytotoxisch wirksamen Substanz. Empfohlen wird die Kombination aus platinhaltigen Medikamenten mit Kombinationspartnern wie Etoposid oder Vincaalkaloid sowie einer Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy (Gray). Haben Patienten Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie, stellt eine hochdosierte

Radiotherapie des befallenen Primärtumors sowie der befallenen Lymphknoten eine mögliche Alternative dar. Kommen Patienten mit Stadium III beispielsweise aufgrund der Tumorausdehnung und des Allgemeinzustands nicht für einen kurativen Therapieansatz in Frage, wird eine palliative thorakale Strahlentherapie empfohlen [5]. Medikamentöse Therapien, die sich beispielsweise im Stadium IV als wirksam erwiesen haben, sind für Patienten im Stadium III nach einer Radiochemotherapie nicht zugelassen.

Trotz der Radiochemotherapie haben NSCLC-Patienten im Stadium III ein hohes Risiko, einen lokalen Progress zu erleiden oder Fernmetastasen zu entwickeln [21]. Das spiegelt sich auch in der relativ schlechten Prognose dieser Patienten mit einem medianen Überleben von lediglich 15 bis 18 Monaten wider [31]. Während die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium III noch bei 14,2% liegt, führt eine Tumorprogression in Form von Fernmetastasen zur Entwicklung eines metastasierten NSCLC (Stadium IV), mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 4,5% [28]. Neben der Verringerung der relativen Überlebensrate durch eine Progression, kann das Fortschreiten der Erkrankung mit einer Erhöhung der Krankheitssymptomatik und einer immer schlechter werdenden Lebensqualität assoziiert sein. Patienten mit NSCLC im Stadium I weisen größtenteils nur milde Symptome aufgrund der lokalen Begrenzung des Tumors auf. Im Zuge der intrathorakalen Ausbreitung des Tumors tiefer in das Lungengewebe, in umliegende Strukturen und nächstgelegene Lymphknoten erhöht sich die Symptomatik jedoch weiter bis zu einer sehr belastenden Ausprägung aufgrund der extrathorakalen Tumorausbreitung im metastasierten Stadium [5, 11]. Krankheitsprogression und verschlechterte Symptomatik können sich im Verlauf verstärkt negativ auf das psychische Wohlbefinden der Patienten auswirken und unter anderem Ängste generieren. Generell können Ängste, vor allem in Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv eine starke emotionale Belastung darstellen [32]. Aufgrund obiger Aspekte kommt der Verzögerung der Progression, der Verlängerung des Überlebens sowie der Stabilisierung von Krankheitssymptomatik und Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu.

Die Therapieoptionen von Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC im Stadium III haben eine vorrangig kurative, also potenziell heilende Zielsetzung [5]. Dennoch ist bislang nach Abschluss der Radiochemotherapie mit kurativer Absicht für viele Patienten, die auf diese Behandlung angesprochen und keine Progression erlitten haben, keine weitere tumorspezifische Behandlung vorgesehen. Laut aktueller S3-Leitlinie ist für diese Patienten nach Abschluss der Therapie lediglich ein individueller Nachsorgeplan mit regelmäßigen Nachsorgeterminen vorgesehen [5].

Folglich bedarf es für die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III, deren Erkrankung nach Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist einer Therapie, die die wichtigsten Aspekte, die mit einer Krankheitsprogression im Stadium III verbunden sind, verhindert bzw. verzögert. In diesem Zusammenhang kann bereits die Verzögerung eines Progresses, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und/oder das Hinauszögern einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg darstellen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Durvalumab**

Die Standardtherapie des inoperablen NSCLC im Stadium III ist die Radiochemotherapie, also eine kombinierte Anwendung von Bestrahlung mit einer zytotoxisch wirksamen Substanz.

Im Anschluss an eine Radiochemotherapie haben NSCLC-Patienten im Stadium III jedoch einen hohen therapeutischen Bedarf aufgrund:

- eines hohen Progressionsrisikos für Patienten nach Radiochemotherapie
- schlechter Prognose für die Patienten trotz kurativer Therapieintention
- fehlender Therapieoptionen um Progression und Metastasenbildung zu verhindern

Ein Herauszögern der Krankheitsprogression, im Idealfall eine Remission und deren Erhalt, sowie eine damit einhergehende Verlängerung des Gesamtüberlebens, stellen damit das vorrangige Therapieziel dar. Weiterhin sind der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Krankheitssymptomen oder deren Verschlechterung von wesentlicher Bedeutung.

Der PD-L1 Inhibitor Durvalumab ist die erste zugelassene Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Durvalumab stellt die erste und bisher einzige Therapieoption für diese Patienten dar und erlaubt:

- eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein deutliches Hinauszögern der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Fernmetastasen und einen verzögerten Einsatz belastender Folgetherapien,
- eine Erhaltung des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verzögerung einer Verschlechterung des Krankheitssymptoms „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“

Durvalumab adressiert somit eindrücklich und nachhaltig den dringenden Bedarf nach einer wirkungsvollen Therapie, um das Progressionsrisiko im vorliegenden Anwendungsgebiet zu senken und die Prognose für die betroffenen Patienten zu verbessern.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder*

*Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Zahlen für NSCLC vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Angaben zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt (ICD-10 C33 und C34). Die Basis dafür bilden Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sowie die Publikationen des RKI [2, 4].

### Inzidenz des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2014 erkrankten ca. 34.560 Männer und 19.280 Frauen an einem Lungenkarzinom, was einer rohen Erkrankungsrate von 87,1 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern bzw. 46,7 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen entspricht [4]. Für das Jahr 2018 werden 33.700 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 22.000 bei Frauen prognostiziert (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	35.310	19.200	34.560	19.280	33.700	22.000
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	89,5	46,6	87,1	46,7	83,7	52,9
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	59,6	29,1	57,3	29,0	53,1	31,8
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	70	69	70	69	-	
Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	29.708	15.140	29.560	15.524	29.378	15.881
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	75,3	36,8	74,5	37,6	73,1	38,3
Standardisierte Sterberate <sup>a, b</sup>	48,8	21,7	47,6	21,7	46,6	22,1
Mittleres Sterbealter <sup>c</sup>	72	71	72	71	72	71

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz	49.400	32.100	67.800	43.600
Absolute Überlebensrate (2013-2014) <sup>d</sup>	13 (12-15)	18 (17-21)	8 (7-10)	12 (11-14)
Relative Überlebensrate (2013-2014) <sup>d</sup>	15 (14-18)	20 (18-23)	11 (9-14)	16 (14-19)

a: Je 100.000 Personen  
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung  
c: Median  
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)  
Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebbsbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.  
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: Robert Koch-Institut, 2017 [4]

Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden gibt es in Bezug auf die Neuerkrankungen auch altersspezifische Unterschiede. So steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei der höchste Wert in der Gruppe der 70- bis 74-Jährigen erreicht wird (siehe Tabelle 3-5). Das mediane Erkrankungsalter lag im Jahr 2014 bei den Männern bei 70 Jahren, bei den Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2014 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren	0-19 <sup>a</sup>	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
<b>Inzidenz 2014</b>	3	14	21	50	137	414	1.447	3.417
Altersgruppe in Jahren	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	Gesamt
<b>Inzidenz 2014</b>	5.533	7.568	7.772	10.091	8.696	5.138	3.534	53.835

a: Diese Altersgruppe wurde aus den Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 gebildet. Eine separate Auswertung der Altersgruppe 18-19 war nicht möglich, der Anteil Minderjähriger ist jedoch sehr klein (<0,1%) und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden.  
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2018 [2]

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms spiegelt sich in den Überlebensraten wider: Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland für Männer bei 15%, für Frauen bei 20%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 11% bzw. 16% (siehe Tabelle 3-4).

### Prävalenz des Lungenkarzinoms

Die Prävalenz wird vom RKI als 5-Jahres-Prävalenz angegeben, definiert als die Zahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der vorangehenden fünf Jahre neu an Krebs erkrankt sind [4].

Im Jahr 2014 lag die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für Männer bei 49.435, für Frauen bei 32.085, insgesamt demnach bei 81.520 (siehe Tabelle 3-6). Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist mit 27.826 Erkrankten die höchste Fallzahl auf.

Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2014 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	763	4.059	8.896	10.238	8.129	32.085
	Männer	605	4.304	12.418	17.588	14.520	49.435
	Gesamt	1.368	8.363	21.314	27.826	22.649	81.520

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2018 [2]

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

Um die unterschiedlichen Entwicklungen bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, werden Inzidenz und Prävalenz für Frauen und Männer separat betrachtet. Tabelle 3-7 zeigt die Daten, welche die Grundlage für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz für die kommenden fünf Jahre bilden. Da seit dem Jahr 2009 in Deutschland flächendeckend alle neuauftretenden Krebserkrankungen systematisch erfasst werden [4], werden Daten ab 2009 berücksichtigt. Die Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Jahre 2009 bis 2014 stammen aus einer Abfrage der Online-Datenbank des ZfKD. Darüber hinaus liegt für das Jahr 2018 eine Inzidenzprognose des RKI vor [4].

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2009	Männer	89,8	126,5	36.051	50.748
	Frauen	40,8	66,2	17.047	27.591
2010	Männer	89,5	126,6	35.871	50.802
	Frauen	42,0	68,7	17.490	28.591
2011	Männer	91,3	126,1	35.777	50.711
	Frauen	43,8	71,0	18.011	29.570

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2012	Männer	89,0	124,4	34.980	50.188
	Frauen	44,9	73,0	18.466	30.412
2013	Männer	89,5	126,6	35.311	50.062
	Frauen	46,6	76,2	19.197	31.418
2014	Männer	87,1	124,1	34.559	49.435
	Frauen	46,7	77,6	19.276	32.085
2018	Männer	83,7 <sup>a</sup>	--	33.700 <sup>a</sup>	--
	Frauen	52,9 <sup>a</sup>	--	22.000 <sup>a</sup>	--

a: Prognostizierte Zahlen aus RKI 2017 [4]  
 RKI: Robert Koch-Institut  
 Quelle: Robert Koch-Institut, 2017, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2018 [2, 4]

### Schätzung zu Inzidenz und Prävalenz (2017-2023)

Tabelle 3-7 spiegelt den bekannten kontinuierlichen Anstieg von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms bei Frauen wider. Da davon ausgegangen wird, dass sich dieser Trend weiter fortsetzt, werden die erwarteten Inzidenz- und Prävalenzraten für die Jahre 2017-2023 mittels linearer Regression bestimmt. Dabei handelt es sich um eine vereinfachende Schätzung, sodass eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Dafür wurden folgende Regressionsgleichungen ermittelt, wobei x für das Jahr und y für die rohe Inzidenz- bzw. 5-Jahres-Prävalenzrate steht:

Rohe Inzidenzrate:  $y = 1,3226x - 2.616,3$  ( $R^2 = 0,99$ )

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate:  $y = 2,3286x - 4.611,8$  ( $R^2 = 0,9941$ )

Beide Gleichungen zeigen ein hohes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ). Mit Hilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2017-2023 die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten berechnet.

Hinsichtlich der Inzidenzrate und der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Jahre 2009-2014 zeigt sich, dass es bei Männern seit 2009 nur geringe Schwankungen gab (Tabelle 3-7). Vereinfachend wird daher angenommen, dass beide Raten in den Jahren 2017-2023 konstant bleiben; für die Prognose wird der jeweils letzte vorhandene Wert fortgeschrieben. Bei der rohen Inzidenzrate ist dies die Schätzung des RKI für das Jahr 2018 (83,7 pro 100.000), bei der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Wert der Datenbankabfrage beim ZfKD für das Jahr 2014 (124,1 pro 100.000) [2, 4]. Eine Unter- oder Überschätzung kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.

Um die Fallzahlen zu Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2017-2023 zu berechnen, wurden die jeweiligen rohen Raten mit der vom statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl in der Variante G1-L2-W2 (Variante 4) [33] multipliziert. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate, rohen 5-Jahres-Prävalenzrate, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) <sup>a</sup>	Rohe Inzidenzrate <sup>b, c</sup>	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate <sup>b, d</sup>	Inzidenz <sup>e</sup>	5-Jahres-Prävalenz <sup>e</sup>
2017	Männer	40.262	83,7	124,1	33.699	49.965
	Frauen	41.525	51,4	85,0	21.337	35.291
	Gesamt	81.787			55.037	85.256
2018	Männer	40.365	83,7 <sup>f</sup>	124,1	33.700 <sup>f</sup>	50.093 <sup>f</sup>
	Frauen	41.560	52,9 <sup>f</sup>	87,3	22.000 <sup>f</sup>	36.288 <sup>f</sup>
	Gesamt	81.925			55.700	86.381
2019	Männer	40.435	83,7	124,1	33.844	50.180
	Frauen	41.575	54,0	89,6	22.463	37.269
	Gesamt	82.010			56.307	87.449
2020	Männer	40.471	83,7	124,1	33.874	50.225
	Frauen	41.568	55,4	92,0	23.009	38.231
	Gesamt	82.039			56.883	88.455
2021	Männer	40.475	83,7	124,1	33.878	50.229
	Frauen	41.537	56,7	94,3	23.541	39.170
	Gesamt	82.012			57.419	89.399
2022	Männer	40.473	83,7	124,1	33.876	50.227
	Frauen	41.503	58,0	96,6	24.071	40.104
	Gesamt	81.977			57.946	90.331

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) <sup>a</sup>	Rohe Inzidenzrate <sup>b, c</sup>	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate <sup>b, d</sup>	Inzidenz <sup>e</sup>	5-Jahres-Prävalenz <sup>e</sup>
2023	Männer	40.467	83,7	124,1	33.871	50.220
	Frauen	41.466	59,3	99,0	24.598	41.034
	Gesamt	81.933			58.468	91.253

a: Vom statistischen Bundesamt vorausberechnete Bevölkerungszahlen, Variante G1-L2-W2 (Variante 4):

G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau

L2: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre

W2: Langfristiger Wanderungssaldo 200.000 Personen/Jahr

b: Fallzahl je 100.000 Personen

c: Männer: Fortschreibung des Wertes von 2018

Frauen: Selbst berechnete Werte (bis auf extra ausgewiesene Zahlen); dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

d: Männer: Fortschreibung des Wertes von 2014 aus ZfKD 2018 [2]

Frauen: Selbst berechnete Werte; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

e: Selbst berechnete Werte (bis auf extra ausgewiesene Zahlen); dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

f: Zahl aus Robert Koch-Institut 2017 [4]

ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quelle: Statistisches Bundesamt, 2015; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2018; Robert Koch-Institut, 2017 [2, 4, 33]

Für das Jahr 2018 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 55.700 Neuerkrankungen, die bis zum Jahr 2023 auf 58.468 steigt. Die 5-Jahres-Prävalenzrate für das Jahr 2018 wird auf 86.381 Patienten geschätzt, mit einem Anstieg auf 91.253 Patienten bis 2023.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Durvalumab	1.601-1.803	1.398-1.574
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

### **Herleitung der Zielpopulation**

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium III), inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, keine veröffentlichten epidemiologischen Zahlen vor. Daher wird die Zielpopulation schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 2). Bei selbst berechneten Werten werden jeweils die gerundeten Zahlen dargestellt, während für die weiteren Berechnungen die nichtgerundeten Zahlen verwendet werden.

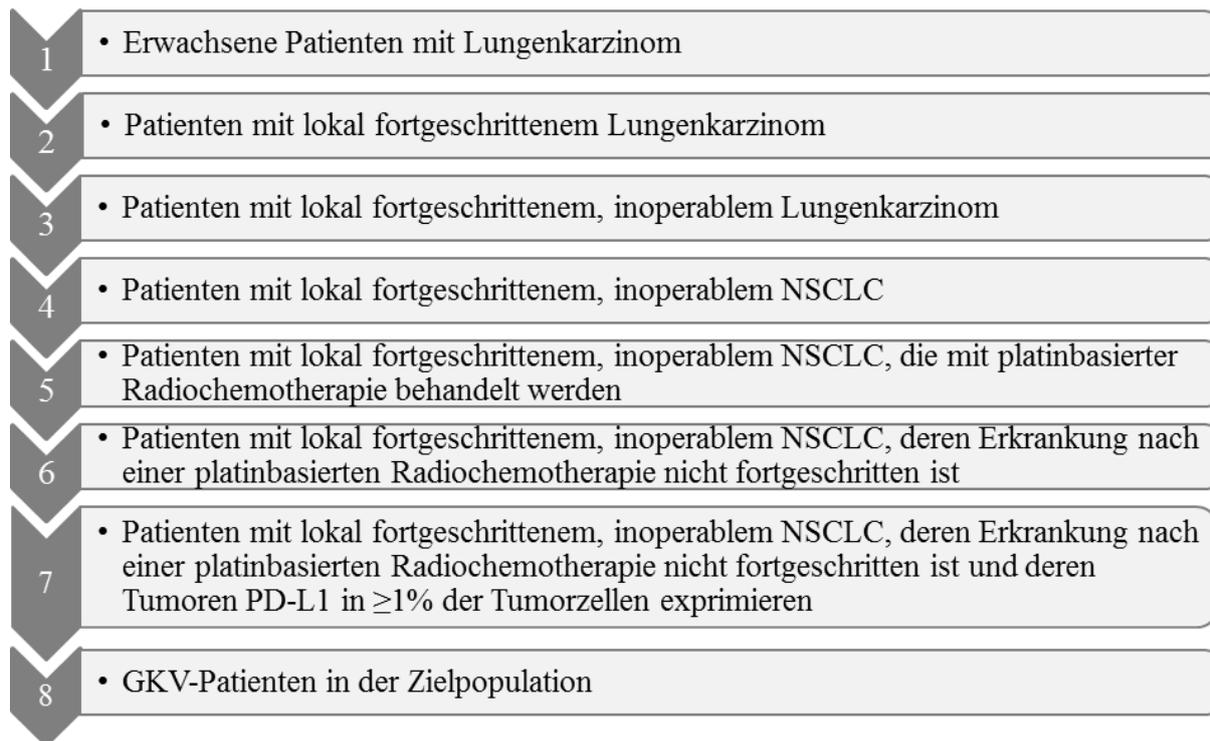


Abbildung 2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

## 1. Erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Berechnung der Zielpopulation wird die im Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2018 (55.700 Patienten) herangezogen. Somit umfasst die Ausgangspopulation für die weiteren Berechnungen 55.700 Patienten.

Da davon ausgegangen wird, dass Patienten nach Abschluss einer Radiochemotherapie grundsätzlich zeitnah eine Therapie mit Durvalumab beginnen, stellt die Berücksichtigung der Inzidenz einen verlässlichen Schätzer dar.

Die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des Lungenkarzinoms umfasst nicht nur erwachsene, sondern auch minderjährige Patienten. Die Datenbank des ZfKD enthält zwar altersgruppenspezifische Angaben zur Inzidenz, allerdings erlaubt die vorgegebene Gruppeneinteilung (0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 Jahre) nur die Berechnung des Anteils der 0- bis 19-Jährigen, nicht der Minderjährigen alleine (0-17 Jahre). Der Anteil der 0- bis 19-Jährigen ist mit  $< 0,1\%$  für das Jahr 2013 jedoch sehr klein (siehe Tabelle 3-5) und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden.

## 2. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom

Durvalumab ist zugelassen für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) definiert das lokal fortgeschrittene NSCLC

allgemein als NSCLC im Stadium III [29]. Bei der Herleitung der Zielpopulation wird dieser Definition gefolgt.

Der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Stadium III) in Bezug auf alle Patienten mit Lungenkarzinom über mehrere Bundesländer hinweg wurde Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) entnommen. Die Auswertungen der ADT zum Lungenkarzinom basieren auf Informationen von 32 klinischen Registern aus 15 Bundesländern (Stand: Februar 2018) und mehr als 311.000 Datensätzen aus den Jahren 2000 bis 2016. Die DKG veröffentlicht regelmäßig einen Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Der aktuelle Bericht von 2018 enthält Angaben von 46 Lungenkrebszentren, die im Zertifizierungssystem der DKG zertifiziert wurden [34]. Die Kennzahlen beziehen sich auf das Kennzahlenjahr 2016. Erfasst werden die Primärfälle der Zentren, wobei Primärfälle definiert sind als alle Patienten mit neu diagnostiziertem bzw. noch nicht vorbehandeltem/therapiertem Lungenkarzinom, die im Zentrum bzw. der Tumorkonferenz vorgestellt werden und dort wesentliche Teile der Therapie erhalten [35]. Im Gegensatz zu den bisher herangezogenen Quellen werden lediglich Lungenkarzinome mit der ICD-10-Codierung C34 dokumentiert [36].

Beide Datenquellen können als ausreichend groß und valide betrachtet werden.

Aus den Daten der ADT lässt sich der Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III ableiten, indem die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III (n=54.936) durch die Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom geteilt wird [17]. Bei der Berechnung der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wurden Patienten mit unbekanntem Stadium nicht berücksichtigt, was zu einer Gesamtzahl von 238.523 Patienten mit NSCLC führt. Dadurch ergibt sich ein Anteil an Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III von 23,0%.

Der Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren gibt für das Jahr 2016 eine Zahl von 18.483 Primärfällen mit Lungenkarzinom an, davon 4.555 im Stadium III [34]. Daraus ergibt sich ein Anteil an Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III von 24,6%.

Für die weiteren Berechnungen wird der Mittelwert (23,8%) aus den beiden Anteilen verwendet, da eine Spanne aufgrund der geringen Abweichungen nicht sinnvoll erscheint. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass es durch die Vernachlässigung der Patienten ohne Angabe eines UICC-Stadiums (ADT) zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Zahlen kommt.

### **3. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom**

Bei der Inoperabilität wird zwischen technisch inoperablen Patienten und funktionell inoperablen Patienten unterschieden.

Technisch inoperable Lungenkarzinome sind Tumoren, die aufgrund ihrer Ausbreitung nicht operiert werden können. Funktionell inoperable Patienten sind Patienten, die aufgrund ihrer

Lungenfunktionseinschränkung oder aufgrund von Komorbiditäten oder Alter keinem radikalen thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen werden können [5]. Im Rahmen der hier vorliegenden Herleitung für die Zielpopulation wird nicht zwischen technisch und funktionell inoperablen Tumoren unterschieden, da sowohl Patienten mit technisch inoperablen als auch funktionell inoperablen Tumoren für eine Therapie mit Durvalumab geeignet sind.

Daten zum Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium III), inoperablem Lungenkarzinom finden sich im Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren von 2018 [34]. Von 4.555 Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III waren 3.130 nicht operativ<sup>2</sup>. Daraus ergibt sich ein Anteil nicht operativer Primärfälle im Stadium III von 68,7%.

Bei der Gleichsetzung von nicht operativen und nicht operablen Fällen wird davon ausgegangen, dass technisch und funktionell operable Patienten auch tatsächlich operiert werden. Patienten, die trotz Operabilität nicht operiert werden, z. B. weil sie eine Operation ablehnen, werden der Gruppe der inoperablen Patienten zugerechnet, sodass der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium III), inoperablem Lungenkarzinom möglicherweise überschätzt ist.

#### **4. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC**

Durvalumab ist explizit für die Behandlung des NSCLC zugelassen. Angaben zum Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinomen finden sich in den Veröffentlichungen der ADT und des Tumorregisters München (TRM).

Das Einzugsgebiet des TRM, einer Einrichtung des Tumorzentrums München, umfasst den Regierungsbezirk Oberbayern sowie die Stadt und den Landkreis Landshut. Die Daten stammen sowohl von Krankenhäusern als auch niedergelassenen Ärzten. Die Auswertung zum Lungenkarzinom basiert auf über 33.000 Patienten [37].

Gemäß den von der ADT angegebenen Häufigkeiten der Histologiegruppen gehören 83,2% aller bösartigen Lungentumoren zur Gruppe des NSCLC [17]; bei der Berechnung wurden Fälle ohne Angaben zur Histologie nicht berücksichtigt. Aus den Daten des TRM lässt sich ein Anteil von 81,0% ableiten [28, 38]. Auch hier wird für die weiteren Berechnungen aufgrund der geringen Abweichungen der Mittelwert (82,1%) aus den beiden Anteilen verwendet.

In beiden Quellen wird der Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinomfällen angegeben. Es findet keine Einschränkung in Bezug auf Stadium oder Operabilität statt. Da bei der Herleitung der Zielpopulation dieser Anteil auf das lokal fortgeschrittene (Stadium III), inoperable Lungenkarzinom angewendet wird, kann es möglicherweise zu einer Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Anteils kommen. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen

---

<sup>2</sup> Nicht operative Primärfälle: Primärfälle ohne Operation und Primärfälle, die ohne anatomische Lungenresektion operiert wurden [36].

werden, dass es auch durch die Vernachlässigung der Patienten ohne Angaben zur Histologie (ADT) zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Zahlen kommt.

### **5. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit platinbasierter Radiochemotherapie behandelt werden**

Gemäß der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom ist die Radiochemotherapie die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen (Stadium III), inoperablen NSCLC [5]. Als mögliche Chemotherapie-Regime erwähnt die Leitlinie platinbasierte Kombinationschemotherapien mit den Kombinationspartnern Etoposid, Vincaalkaloid, Vinorelbin und Taxane; typische und effektive Radiotherapien liegen zwischen 60 und 66 Gy. Da die Leitlinie nur platinbasierte Regime berücksichtigt, wird bei der weiteren Betrachtung die Radiochemotherapie mit der platinbasierten Radiochemotherapie gleichgesetzt.

Gemäß S3-Leitlinie hängt die Eignung eines Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium III), inoperablem NSCLC für eine Radiochemotherapie primär von Allgemeinzustand und Komorbiditäten ab [5], die beide für eine Bewertung der Therapieoptionen innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz herangezogen werden können. Um abzuschätzen, wie groß der Anteil dieser Patienten ist, wird der Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG [34] herangezogen.

Der Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG errechnet eine Quote aus den NSCLC-Primärfällen im Stadium IIIA4/IIIB mit einem Performance-Status gemäß der Eastern Co-Operative Oncology Group (ECOG) von 0/1, die eine Radiochemotherapie erhalten (Zähler), sowie der Gesamtheit der NSCLC-Primärfälle im Stadium IIIA4/IIIB (Nenner) und kommt dabei auf einen Wert von 41,38%. Die Einstufung in Stadium IIIA4 beruht auf der klinisch orientierenden Subklassifikation der Lungenkarzinome mit mediastinalem Lymphknotenbefall (Stadium IIIA N2) nach Robinson [39]. Patienten mit einer Erkrankung im Stadium IIIA4 werden generell als inoperabel eingestuft [29], sie bilden aber nicht die Gesamtheit der Patienten mit einer inoperablen Erkrankung im Stadium III ab. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass der von der DKG ermittelte Anteil der Patienten, die mit einer Radiochemotherapie behandelt werden, nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Patienten mit einer inoperablen Erkrankung im Stadium III ist. Eine mögliche Unter- oder Überschätzung des tatsächlichen Anteils an Patienten, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden, ergibt sich auch daraus, dass in der Praxis verschiedene Radiochemotherapie-Typen und -Protokolle verwendet werden und unklar ist, ob die zitierte Quelle alle Möglichkeiten abbildet.

### **6. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist**

Zum Anteil der Patienten, die mit lokal fortgeschrittenem (Stadium III), inoperablem NSCLC nach einer platinbasierten Radiochemotherapie keine Progression hatten, liegen aktuell keine epidemiologischen Daten für Deutschland vor. Um diesen Anteil dennoch abschätzen zu können, wird auf Daten aus folgenden Studien zurückgegriffen:

- GILT [40]
- SWOG S0023 [41]

Die GILT-Studie, eine randomisierte, nicht-verblindete Phase-III-Studie, wurde an 34 deutschen Zentren durchgeführt; die Rekrutierung lief von Mai 2005 bis Mai 2009. Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III bekamen eine Radiochemotherapie, bestehend aus einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 66 Gy und einem Chemotherapieanteil mit den Wirkstoffen Cisplatin und Vinorelbin. Im Anschluss daran wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder eine Konsolidierungstherapie mit Cisplatin und Vinorelbin oder BSC. Dabei erfolgte die Stratifikation entsprechend dem Ansprechen auf die Radiochemotherapie; dieses Ansprechen wird hier verwendet, um den Anteil der Patienten zu berechnen, die nach der Radiochemotherapie keine Progression hatten. Von 253 Patienten, die nach der Radiochemotherapie ausgewertet werden konnten, hatten 219 keine Progression; das entspricht einem Anteil von 86,6%.

Die Studie SWOG S0023 wurde zwischen Juni 2001 und April 2005 in den USA und Kanada durchgeführt. Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III bekamen eine Radiochemotherapie, bestehend aus einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 61 Gy und einem Chemotherapieanteil mit den Wirkstoffen Cisplatin und Etoposid. Daran schlossen sich Behandlungen mit Docetaxel und Gefitinib/Placebo an, die im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation hier jedoch nicht betrachtet werden. Von den 571 eingeschlossenen und geeigneten Patienten brachen 68 die Radiochemotherapie aus unterschiedlichen Gründen ab, weitere 64 Patienten beendeten die Studie vorzeitig nach Abschluss der Radiochemotherapie. 439 Patienten hatten nach der Radiochemotherapie keine Progression, was einem Anteil von 76,9% entspricht.

Für die weiteren Berechnungen wird eine Spanne aus den Werten der Studien verwendet: 76,9-86,6%. Auch an dieser Stelle kann aufgrund der verschiedenen möglichen Radiochemotherapie-Typen und -Protokolle nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine Über- oder Unterschätzung handelt.

#### **7. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren**

Zur Berechnung des Anteils an Patienten, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren, wird die PACIFIC-Studie herangezogen. Bei der PACIFIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III) eingeschlossen, deren Krankheit nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht weiter fortgeschritten war. Bei 451 Patienten liegen Angaben zur Expression von PD-L1 vor; die Tumoren von 303 dieser Patienten weisen eine PD-L1-Expression bei  $\geq 1\%$  der Tumorzellen auf, was einem Anteil von 67,2% der Patienten entspricht. Allerdings werden Patienten mit

unbekanntem PD-L1-Expressionsstatus nicht berücksichtigt, so dass eine dadurch bedingte Über- oder Unterschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Da die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patienten in Deutschland vergleichbar sind (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1), lassen sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

## 8. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl an Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für 2017 mit 72.229.000 Versicherten angegeben [42]. Auf Grundlage des Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2017 82.740.900 Einwohner [43]. Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 87,3% errechnen.

### *Ableitung der Zielpopulation*

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-10 schrittweise die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Durvalumab-Therapie ergibt sich eine geschätzte Zahl von 1.398-1.574 GKV-Patienten.

Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patienten

Population	Anteil in % <sup>a</sup>		Anzahl Patienten <sup>a</sup>		Quellen
	Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze	
1. Erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom	--	--	55.700	55.700	Eigene Berechnung (siehe Tabelle 3-8)
2. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom	23,8	23,8	13.278	13.278	[17, 34]
3. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom	68,7	68,7	9.124	9.124	[34]
4. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC	82,1	82,1	7.492	7.492	[17, 28, 38]
5. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit platinbasierter Radiochemotherapie behandelt werden	41,38 <sup>b</sup>	41,38 <sup>b</sup>	3.100	3.100	[34]

Population	Anteil in % <sup>a</sup>		Anzahl Patienten <sup>a</sup>		Quellen
	Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze	
6. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	76,9	86,6	2.383	2.683	[40, 41]
7. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	67,2	67,2	1.601	1.803	siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1
8. GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,3	87,3	1.398	1.574	[42, 43]
<p>a: Selbst berechneter Wert; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet</p> <p>b: Wert wurde der Publikation entnommen und nicht selbst berechnet</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>					

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.398-1.574
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Der in Modul 4A, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die gesamte Zulassungspopulation. Daher ergeben sich keine abweichenden Angaben für einzelne Patientengruppen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten des ZfKD im RKI zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, des Statistischen Bundesamtes, von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Lungenkarzinom herangezogen. Eigene Berechnungen sind in Quelle [44] dargestellt.

### **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. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2017.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. 2018.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, alterstandardisiert) für das Jahr 2015. Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc\\_them\\_rech?tk=3600&tk2=3900&p\\_uid=gast&p\\_aid=33962185&p\\_sprache=D&cnt\\_ut=1&ut=3900](http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=3600&tk2=3900&p_uid=gast&p_aid=33962185&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=3900). [Zugriff am: 14.09.2018]
4. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2013/2014 - 11. Ausgabe 2017. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 10.08.2018]
5. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018.
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4):605-44.
7. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
8. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. Cell. 2009;136(5):823-37.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
10. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1-10.
11. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic

- syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
12. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie. 2000;54(8):361-71.
  13. Müller K-M. Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2005.
  14. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. Eur Respir J. 2012;39(3):685-90.
  15. Heukamp LC, Bubendorf L. Zytologie als Material für die Molekularpathologie. Pathologe. 2015;36(6):566-71.
  16. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):525-31.
  17. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland 2018.
  18. Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2017.
  19. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 09.08.2018]
  20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51.
  21. 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. Ann Oncol. 2017;28(suppl\_4):iv1-iv21.
  22. Thatcher N, Heighway J. Maintenance and consolidation therapy in patients with unresectable stage III/IV non-small cell lung cancer. Oncologist. 2010;15(10):1034-42.
  23. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
  24. Yang L, Wang S, Zhou Y, Lai S, Xiao G, Gazdar A, et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. Oncotarget. 2017;8(40):66784-95.
  25. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.
  26. Choi HS, Jeong BK, Jeong H, Lee YH, Ha IB, Song JH, et al. Application of the new 8th TNM staging system for non-small cell lung cancer: treated with curative concurrent chemoradiotherapy. Radiat Oncol. 2017;12(1):122.
  27. Provencio M, Isla D, Sanchez A, Cantos B. Inoperable stage III non-small cell lung cancer: Current treatment and role of vinorelbine. J Thorac Dis. 2011;3(3):197-204.
  28. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. 2018.

29. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88.
30. Filosso PL, Guerrera F, Lausi PO, Ruffini E. Locally advanced non-small cell lung cancer treatment: another step forward. *J Thorac Dis.* 2017;9(12):4908-11.
31. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2660-6.
32. Hesse M, Heysweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2016(141):1229–34.
33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 14.09.2018]
34. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>. [Zugriff am: 09.08.2018]
35. Deutsche Krebsgesellschaft. FAQs zum Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren. 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>. [Zugriff am: 09.08.2018]
36. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenbogen (Anlage EB Version F5-1). 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>. [Zugriff am: 06.07.2018]
37. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor, Survival. 2018.
38. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC, Survival. 2018.
39. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
40. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT-- A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(4):216-22.
41. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2450-6.
42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln. 2018. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf). [Zugriff am: 06.07.2018]
43. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html). [Zugriff am: 06.07.2018]

44. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2018.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-12: 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)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	<u>14-Tage-Zyklus</u> 10 mg/kg Durvalumab wird 1 mal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	26 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag je Zyklus
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Patientenindividuell unterschiedlich	0-365	0-365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab (Imfinzi®) als Monotherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, angezeigt. Die empfohlene Dosis von Durvalumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, die alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von

60 Minuten gegeben wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität, oder über maximal 12 Monate [1].

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Krankheit nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, stehen bislang keine Therapieoptionen mit kurativer Absicht zur Verfügung, daher sind diese Patienten auf supportive bzw. überwiegend palliative Therapiekonzepte zur Symptomkontrolle angewiesen. Diese Therapiekonzepte werden durch den Arzt individuell, unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien, an die Bedürfnisse des Patienten angepasst. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird laut G-BA eine Therapie beschrieben, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Diese Patienten erhalten somit laut G-BA nur unterstützende Maßnahmen [2]. Die in der PACIFIC-Studie erlaubte Begleitmedikation beinhaltet Arzneimittel, die für eine angemessene prophylaktische Betreuung und als unterstützende Behandlung für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig sind [3]. Dementsprechend wird durch die in der PACIFIC-Studie gegebene Begleitmedikation die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nach Maßgabe des Arztes adäquat abgebildet. Die S3-Leitlinie verweist zur Beschreibung der BSC explizit auf die Kapitel zur supportiven, symptomorientierten und palliativen Therapie der Lungenkarzinome [4], daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass sich BSC aus diesen Therapiekonzepten zusammensetzt. Die begleitende Behandlung mit BSC ist patientenindividuell im Krankheitsverlauf unterschiedlich. In der Regel leiden die Patienten mit Lungenkarzinom unter einer Vielzahl von Symptomen, hervorgerufen durch die Krankheit oder auch als Nebenwirkungen der Therapien, wie beispielsweise Dyspnoe, Schmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen. Bei zentralen Lungenkarzinomen werden zudem häufig Krankheitssymptome wie Husten und Hämoptyse beobachtet. Auch kann es bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung Anzeichen einer Depression geben [4-6]. Die aktuellen S3-Leitlinien (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [4], Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [6] und Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [5]) heben Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen hervor. Zusammenfassend ist das Ziel der nicht tumorgerichteten unterstützenden und begleitenden therapeutischen Maßnahmen, therapiebedingte Nebenwirkungen und tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu verbessern [4-6]. Die Zusammensetzung der Therapie und die Häufigkeit der Behandlung erfolgen in patientenindividueller Ausprägung und im Zeitverlauf an den Gesundheitszustand und den Krankheitsverlauf des Patienten angepasst. Die Behandlung mit BSC in seiner Gesamtheit erfolgt kontinuierlich, wobei einzelne Wirkstoffe/Wirkstoffklassen auch zeitlich begrenzt eingesetzt werden können. Allerdings liegen aktuell weder zur Häufigkeit der beschriebenen Symptome und Komplikationen, noch zu dem jeweiligen Einsatz der empfohlenen Maßnahmen verlässliche Daten vor. Folglich wird auf die einzelnen BSC-Bestandteile und die Kosten dieser Therapiekonzepte nicht detailliert eingegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	<u>14-Tage-Zyklus</u> 10 mg/kg Durvalumab wird 1 mal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	26 <sup>a</sup>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Patientenindividuell unterschiedlich	0-365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Darstellung auf Basis einer Jahrestherapie</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

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

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	26 <sup>a</sup>	<p>Durvalumab: 10 mg/kg</p> <p><u>weiblich<sup>b</sup></u> <b>684 mg</b> 6 Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab</p> <p><u>männlich<sup>b</sup></u> <b>843 mg</b> 1 Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab</p> <p>+</p> <p>3 Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab</p>	<p>Durvalumab: 10 mg/kg</p> <p><u>weiblich<sup>b</sup></u> <b>18.720 mg</b> 26 Zyklen x 6 Durchstechflaschen à 120 mg Durvalumab = 156 Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab = 18.720 mg</p> <p><u>männlich<sup>b</sup></u> <b>22.360 mg</b> 26 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg Durvalumab = 26 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg Durvalumab = 13.000 mg</p> <p>+</p> <p>26 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 120 mg Durvalumab = 78 Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab = 9.360 mg</p>

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Darstellung auf Basis einer Jahrestherapie</p> <p>b: Basierend auf dem weiblichen durchschnittlichen Körpergewicht (68,4 kg) und dem männlichen durchschnittlichen Körpergewicht (84,3 kg) gemäß Mikrozensus wird eine Gewichtsspanne von 68,4 kg bis 84,3 kg angelegt.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; DDD: Definierte Tagesdosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab

In der amtlichen anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) ist für Durvalumab bislang keine DDD angegeben [7]. Daher wird zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient ausschließlich auf die offiziellen Angaben zur Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels in der Fachinformation zurückgegriffen.

Die Gabe von Durvalumab in einer Dosierung von 10 mg/kg erfolgt als intravenöse Infusion alle zwei Wochen über 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate. Da sich die Dosierungsempfehlung auf das Gewicht bezieht, wurde für die Berechnungen der „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [8].

Die Berechnung des Verbrauches erfolgt für Männer und Frauen getrennt, da die Verteilung zwischen den Geschlechtern, wie in Abschnitt 3.2.3 gezeigt wurde, nicht homogen ist. Eine Berechnung des Verbrauches auf Basis des Durchschnittspatienten (76,30 kg) würde demnach nicht die tatsächlich zu erwartenden Kosten widerspiegeln. Basierend auf dem weiblichen durchschnittlichen Körpergewicht (68,4 kg) und dem männlichen durchschnittlichen Körpergewicht (84,3 kg) wird eine Gewichtsspanne von 68,4 kg-84,3 kg angelegt. Damit wird auch der in der PACIFIC-Studie festgestellte Ausgangswert für das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren von 72,6 kg abgedeckt. Hinzu kommt, dass bei der getrennten Darstellung des Verbrauchs für Männer und Frauen der Verwurf um 82% bzw. 63% reduziert werden kann<sup>3</sup>.

Es gibt zwei Packungsgrößen für Durvalumab, die jeweils 50 mg Durvalumab pro ml enthalten: Eine Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab und eine Durchstechflasche à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab. Daher werden zur Ermittlung der kostengünstigsten Varianten, falls notwendig, Kombinationen aus beiden Packungsgrößen verwendet.

Ausgehend von einem weiblichen durchschnittlichen Körpergewicht von 68,4 kg ergeben sich folgende Dosisberechnungen (unter Berücksichtigung des Verwurfs):

Zur Berechnung des unteren Durchschnittsverbrauchs (68,4 kg) wird als kostengünstigste Variante die Verwendung von 6 Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab pro Gabe herangezogen.

- Als Durchschnittsverbrauch ergeben sich für ein Jahr bei Berücksichtigung von 26 Behandlungszyklen somit:
  - Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab:  
26 Behandlungszyklen x 6 Durchstechflaschen x 120 mg Durvalumab  
=18.720 mg Durvalumab

Ausgehend von einem männlichen durchschnittlichen Körpergewicht von 84,3 kg ergeben sich folgende Dosisberechnungen:

Zur Berechnung des oberen Durchschnittsverbrauchs (84,3 kg) wird als kostengünstigste Variante die Kombination aus 1 Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab und 3 Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab pro Gabe herangezogen.

- Als Durchschnittsverbrauch ergeben sich für ein Jahr bei Berücksichtigung von 26 Behandlungszyklen somit:

---

<sup>3</sup> Bei der Verwendung des männlichen Durchschnittsgewichts entsteht mit 17 mg um 82% weniger Verwurf gegenüber dem Durchschnittspatienten, bei Verwendung des weiblichen Durchschnittsgewichts entsteht mit 36 mg um 63% weniger Verwurf.

- Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg Durvalumab:  
26 Behandlungszyklen x 1 Durchstechflasche x 500 mg Durvalumab  
=13.000 mg Durvalumab
  - Durchstechflaschen à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab:  
26 Behandlungszyklen x 3 Durchstechflaschen x 120 mg Durvalumab  
=9.360 mg Durvalumab
- ➔ 13.000 mg Durvalumab+9.360 mg Durvalumab  
=22.360 mg Durvalumab

Bei der zuvor beschriebenen Kalkulationsmethode wird grundsätzlich von einem Verwurf ausgegangen, der durch die Behandlung eines einzelnen Patienten entsteht. Aus Sicht von AstraZeneca stellt diese Vorgehensweise eine Überschätzung der tatsächlichen Therapiekosten dar: In der Versorgungsrealität erfolgt die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium III-IV) in spezialisierten Zentren. In den Zentren werden mehrere Patienten parallel behandelt, so dass die applizierte Infusionslösung Milligrammgenau abgerechnet werden kann und kein bzw. kaum Verwurf entsteht. Wird dieser zusätzliche Verwurf rausgerechnet so ergeben sich z. B. für die Therapie mit Durvalumab für ein Jahr ein unterer Durchschnittsverbrauch von 17.784 mg Durvalumab (684 mg x 26 Zyklen) und ein oberer Durchschnittsverbrauch von 21.918 mg Durvalumab (843 mg x 26 Zyklen).

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

Die Behandlung mit BSC erfolgt patientenindividuell unterschiedlich nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel – Durvalumab</i>		
Durvalumab (Imfinzi® 500 mg x 1 Durchstechflasche à 10 ml)	2.876,43 €	2.713,66 € (161,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Durvalumab (Imfinzi® 120 mg x 1 Durchstechflasche à 2,4 ml)	708,88 €	668,47 € (38,64 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – BSC</i>		
Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

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

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Oktober 2018.

Zur Ermittlung der Kosten wurde der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-14) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-15) werden zunächst die jährlichen Kosten der jeweiligen Arzneimitteltherapien ermittelt.

#### **Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab**

Die Kosten des Arzneimittels Durvalumab unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen Packungsgröße (10 ml/2,4 ml) wie folgt:

##### ***Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab:***

Der Apothekenabgabepreis von Imfinzi® (Durvalumab, 50 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 500 mg Durvalumab 2.876,43 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 2.713,66 € pro Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab.

**Durchstechflasche à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab:**

Der Apothekenabgabepreis von Imfinzi® (Durvalumab, 50 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 120 mg Durvalumab 708,88 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 668,47 € pro Durchstechflasche à 2,4 ml mit 120 mg Durvalumab.

**Angaben zu Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Entfällt		
BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

### Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung mit Durvalumab

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation bei spezifischen Ereignissen regelhaft Unterschiede bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Daher werden neben ärztlichen Behandlungskosten, ärztlichen Honorarleistungen, anfallenden Kosten für

Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) auch regelhafte Kosten aufgrund der Art der Gabe bestimmter Arzneimittelgruppen (z. B. Infusionskosten oder auch die Hilfstaxe zur Berücksichtigung der Zubereitung parenteraler Lösungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht in die Kostenberechnung aufgenommen.

Laut Fachinformation von Durvalumab sollten Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC auf Basis der PD-L1-Tumorexpression, die mit einem validierten Test bestätigt wurde, für die Behandlung mit Durvalumab selektiert werden [1]. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Patienten, die mit Durvalumab, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf ihre PD-L1-Tumorexpression getestet werden. Daher besteht kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Bewertung ist in Übereinstimmung mit anderen Nutzenbewertungsverfahren von Arzneimitteln mit notwendiger begleitender molekulargenetischer Diagnostik [9]. Aus der Behandlung mit Durvalumab ergeben sich somit keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

#### **Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung mit BSC**

Die Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei BSC entfällt, da per Definition unter BSC alle Therapien verstanden werden, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und einer Verbesserung der Lebensqualität gesehen werden. Somit können einzelne GKV-Leistungen, die als zusätzlich notwendig gelten, hier nicht definiert werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die GKV ergeben sich keine zusätzlich notwendigen Leistungen.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient*

sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Entfällt		
BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

### 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	weiblich <sup>b</sup> : 104.281,32 €  männlich <sup>b</sup> : 122.695,82 €	weiblich <sup>b</sup> : 145.785.285,36 € - 164.138.797,68 € männlich <sup>b</sup> : 171.528.756,36 € - 193.123.220,68 € <u>Gesamtspanne<sup>b</sup></u> : 145.785.285,36 € - 193.123.220,68 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie in Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Basierend auf dem weiblichen durchschnittlichen Körpergewicht (68,4 kg) und dem männlichen durchschnittlichen Körpergewicht (84,3 kg) gemäß Mikrozensus wird eine Gewichtsspanne von 68,4 kg bis 84,3 kg angelegt.</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

### 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.*

Mit Durvalumab steht erstmals ein Arzneimittel zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, zur Verfügung. Daher ist davon auszugehen, dass diese Patienten bis zur Zulassung von Durvalumab überwiegend palliativ, mittels BSC, behandelt werden konnten. Diese Versorgungslücke kann nun mit Durvalumab erstmals geschlossen werden. Folglich wird mit einem raschen, dynamischen Einsatz von Durvalumab in der relevanten Patientenpopulation gerechnet. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist aber zurzeit noch nicht möglich.

Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patienten, die für die Behandlung mit Durvalumab geeignet sind, ein Teil der Patienten aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Einige dieser Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben können, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation ist Durvalumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [1]. Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten aufgrund dieser Einschränkung für eine Durvalumab-Therapie nicht geeignet ist.

### **Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

In der zulassungsrelevanten Studie PACIFIC haben 16,9% der Patienten, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren, die Durvalumab-Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen [10].

### **Patientenpräferenzen**

Aus einer Patientenpräferenzstudie geht hervor, dass bei der Therapieentscheidung die Kontrolle der Tumorlast und der Symptome für Patienten eine große Rolle spielen [11]. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III), deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, steht mit Durvalumab erstmals eine Therapieoption zur Verfügung. In der PACIFIC-Studie wird in der PD-L1-Population im Vergleich zu BSC bei einer Behandlung mit Durvalumab neben einer höheren Überlebensrate von 67,0%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 23,9 Monaten sowie Vorteile in der Verzögerung einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik bei einer

gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand des Patienten, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ein Teil der Patienten eine Durvalumab-Therapie ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten eine Behandlung mit Durvalumab bevorzugt.

### **Marktanteil (ambulant/stationär)**

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten gegeben. Daher wird davon ausgegangen, dass der überwiegende Großteil der Patienten ambulant versorgt werden kann.

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

Aufgrund fehlender Möglichkeiten für die valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile, kann deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden.

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

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

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zur Dosierung und sowie zum Therapieschema wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version).

Alle Quellen sind im Anschluss an die entsprechenden Aussagen zitiert.

### **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. AstraZeneca AB. Fachinformation - Imfinzi<sup>®</sup> 50 mg/ml. Stand der Information: September 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2016-B-066. 14. Juli 2016.
3. AstraZeneca AB. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). Clinical Study Report. 2017.
4. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018.
5. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1. 2015.
6. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1. 2017.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Erstellt vom GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Hrsg: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2018.
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. 2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriff am: 09.08.2018]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. 2014.
10. AstraZeneca AB. Analyse PD-L1-Population - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). 2018.
  11. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*. 2012;77(1):224-31.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Laut Fachinformation ist Durvalumab (Imfinzi®) angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist [1]. Die Fachinformation [1] nennt die folgenden weiteren Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus:

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

#### ***PD-L1-Test bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC***

Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC sollten auf Basis der PD-L1-Tumorexpression, die mit einem validierten Test bestätigt wurde, für die Behandlung mit Durvalumab selektiert werden. (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von Durvalumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität, oder über maximal 12 Monate.

Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Verdacht einer Krankheitsprogression bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression weiter zu behandeln.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 der Fachinformation beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Beurteilung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ätiologien erfolgen. Falls eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, sollte eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder eine Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva erwogen werden. Nach Verbesserung auf  $\leq$ Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über einen Monat lang fortgesetzt werden. Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf  $\leq$ Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$ 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI sollte bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 (schwerwiegend oder lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden.

Bei nicht-immunvermittelten Nebenwirkungen sollte ein Aussetzen der Dosis bei Nebenwirkungen vom Grad 2 und 3 in Betracht gezogen werden, bis sich diese auf  $\leq$ Grad 1 oder dem Ausgangszustand verbessern. IMFINZI sollte bei Nebenwirkungen vom Grad 4 abgesetzt werden (mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen der Therapie basierend auf den begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und der klinischen Beurteilung erfolgen sollte).

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq$ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Daten von Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse bei der Clearance von Durvalumab wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Art der Anwendung***

IMFINZI ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

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

**Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargennummer des angewendeten Produkts eindeutig dokumentiert werden.

***Immunvermittelte Pneumonitis***

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf.

Strahlenpneumonitis wird häufig bei Patienten beobachtet, die eine Bestrahlungstherapie der Lunge erhalten. Das klinische Bild einer Pneumonitis und einer Strahlenpneumonitis ist sehr ähnlich. In der PACIFIC-Studie trat bei Patienten, die eine Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor dem Beginn der Studie abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis auf. Dies betraf 161 (33,9%) Patienten in der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 58 (24,8%) Patienten in der Placebo-Gruppe, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4% vs. 3,0%) und des Grads 5 (1,1% vs. 1,7%) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels radiologischer Bildgebung untersucht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Immunvermittelte Hepatitis***

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf abnorme Leberwerte getestet werden und darüber hinaus, wenn dies nach klinischer Beurteilung indiziert ist. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Immunvermittelte Kolitis***

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Immunvermittelte Endokrinopathien******Hypothyreose und Hyperthyreose***

Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Nebenniereninsuffizienz***

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Typ-1-Diabetes mellitus***

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes mellitus trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes mellitus sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz***

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Immunvermittelte Nephritis***

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion

überwacht werden und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Immunvermittelter Hautausschlag***

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-L1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen***

Aufgrund des Wirkmechanismus von IMFINZI können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der Patienten berichtet, die mit IMFINZI als Monotherapie in klinischen Studien behandelt wurden (n=1.889): Myokarditis, Myositis, Polymyositis. Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Pankreatitis-Ereignisse wurden bei Patienten im klinischen Studienprogramm berichtet. Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation für andere immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen behandelt werden.

### ***Infusionsbezogene Reaktionen***

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht werden. Schwere infusionsbezogene Reaktionen wurden bei Patienten unter IMFINZI berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

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

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an der PACIFIC-Studie ausgeschlossen: Ein ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  zu Studienbeginn; aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI. Aufgrund fehlender Daten sollte Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Durvalumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Elimination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*****Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtigkeitmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber

getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen von Durvalumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Durvalumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Sicherheit von IMFINZI (10 mg/kg) wurde in der PACIFIC-Studie (n=475) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC untersucht, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor Beginn der Studie eine Radiochemotherapie abgeschlossen hatten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Husten (40,2% vs. 30,3% unter Placebo), Infektionen der oberen Atemwege (26,1% vs. 11,5% unter Placebo) und Hautausschlag (21,7% vs. 12,0% unter Placebo). Die häufigste Nebenwirkung des Grades 3-4 war Pneumonie (6,5% vs. 5,6% unter Placebo). Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 betrug 12,8% in der IMFINZI-Gruppe gegenüber 9,8% in der Placebo-Gruppe.

#### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Tabelle 3-20 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC in der PACIFIC-Studie, basierend auf der Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Nebenwirkung, unabhängig von der durch den Prüfarzt festgestellten Kausalität. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit IMFINZI 10 mg/kg behandelt wurden

	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>	Sehr häufig	26,1	0,4
Pneumonie <sup>b, c</sup>	Sehr häufig	17,1	6,5
Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe <sup>d</sup>	Häufig	3,6	0
Orale Candidose	Häufig	3,2	0
Influenza	Häufig	2,5	0
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			
Hypothyreose <sup>e</sup>	Sehr häufig	11,6	0,2
Hyperthyreose <sup>f</sup>	Häufig	8,2	0
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,2	0
Typ-1-Diabetes mellitus	Gelegentlich	0,2	0,2
Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Selten <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
Diabetes insipidus	Selten <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Herzerkrankungen</b>			
Myokarditis	Selten <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Husten/produktiver Husten <sup>h</sup>	Sehr häufig	40,2	0,6
Pneumonitis <sup>b</sup>	Sehr häufig	12,6	1,7
Dysphonie	Häufig	3,8	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Diarrhö	Sehr häufig	18,3	0,6
Abdominalschmerzen <sup>i</sup>	Sehr häufig	10,1	0,4
Kolitis <sup>j</sup>	Häufig	1,1	0,2
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht <sup>k</sup>	Häufig	6,1	1,9
Hepatitis <sup>c, l</sup>	Gelegentlich	0,6	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
Hautausschlag <sup>m</sup>	Sehr häufig	21,7	0,6
Pruritus <sup>n</sup>	Sehr häufig	12,4	0
Dermatitis	Häufig	1,5	0
Nachtschweiß	Häufig	2,3	0

	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)
<b>Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Myalgie	Häufig	8,0	0,2
Myositis	Gelegentlich	0,4	0
Polymyositis <sup>c</sup>	Selten <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Erhöhte Kreatininspiegel im Blut	Häufig	4,6	0,2
Dysurie	Häufig	2,3	0
Nephritis <sup>o</sup>	Gelegentlich	0,4	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Pyrexie	Sehr häufig	14,7	0,2
Peripheres Ödem	Häufig	7,8	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Infusionsbezogene Reaktion <sup>p</sup>	Häufig	1,9	0
<p>a: umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.</p> <p>b: umfasst Lungenentzündung, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus-Pneumonie, Klebsiella-Pneumonie, nekrotisierende Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie und Streptokokken-Pneumonie.</p> <p>c: tödliche Pneumonitis und tödliche Lungenentzündung wurden in der PACIFIC-Studie in ähnlicher Rate bei der mit IMFINZI behandelten Gruppe und der Placebogruppe berichtet; tödliche Hepatitis und tödliche Polymyositis wurden in anderen klinischen Studien berichtet.</p> <p>d: umfasst Gingivitis, orale Infektion, Periodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>e: umfasst Autoimmunhypothyreose und Hypothyreose.</p> <p>f: umfasst Hyperthyreose, Autoimmunthyreoiditis, Thyreoiditis, subakute Thyreoiditis und Morbus Basedow.</p> <p>g: Häufigkeit basiert auf Ereignissen, die nicht in der PACIFIC-Studie, sondern in anderen klinischen Studien beobachtet wurden (n=1.889).</p> <p>h: umfasst Husten und produktiven Husten.</p> <p>i: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>j: umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.</p> <p>k: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>l: umfasst Hepatitis, Autoimmunhepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis und Hepatotoxizität.</p> <p>m: umfasst erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.</p> <p>n: umfasst generalisierten Pruritus und Pruritus.</p> <p>o: umfasst Autoimmunnephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.</p> <p>p: umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urticaria mit Einsetzen am Tag der Behandlung oder ein Tag nach der Behandlung.</p>			

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

IMFINZI ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer

adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von IMFINZI ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln die gepoolten Sicherheitsdaten von 1.889 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und zwei weitere Studien umfassen (eine unverblindete klinische Mehrkohortenstudie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und eine unverblindete Studie an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC). IMFINZI wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen angewendet. Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie (n=1.889, mehrere Tumorarten) hatten 79 Patienten (4,2%) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 12 Patienten (0,6%) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (<0,1%) eine Pneumonitis des Grads 4 und 5 Patienten (0,3%) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 1–341 Tage). 45 der 79 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. Bei 26 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 42 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die eine Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (10,7%) im Vergleich zu den anderen Patienten der gepoolten Sicherheitsdaten (2,0%).

In der PACIFIC-Studie (n=475 im IMFINZI-Arm und n=234 im Placebo-Arm) kam es bei 51 Patienten (10,7%) der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 16 Patienten (6,8%) der Placebo-Gruppe zu einer immunvermittelten Pneumonitis. Bei 8 Patienten (1,7%) unter IMFINZI im Vergleich zu 6 Patienten (2,6%) unter Placebo handelte es sich um eine Pneumonitis des Grads 3 und bei 4 Patienten (0,8%) unter IMFINZI im Vergleich zu 3 Patienten (1,3%) unter Placebo um eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug in der mit IMFINZI behandelten Gruppe 53 Tage (Bereich: 1–341 Tage) im Vergleich zu 55,5 Tagen (Bereich: 0–231 Tage) in der Placebo-Gruppe. In der mit IMFINZI behandelten Gruppe erhielten 44 von 51 Patienten systemische Kortikosteroide, 28 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. In der Placebo-Gruppe erhielten 11 von 16 Patienten systemische Kortikosteroide, 9 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 27 Patienten in der IMFINZI-Gruppe und bei 6 Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten bei 19 Patienten (1,0%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 11 (0,6%) Patienten und Grad 5 (tödlich) bei 1 (<0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 70 Tage

(Bereich: 15-312 Tage). 13 der 19 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 4 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

#### *Immunvermittelte Kolitis*

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten bei 31 Patienten (1,6%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 6 (0,3%) Patienten und Grad 4 bei 1 (<0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 74 Tage (Bereich: 1–365 Tage). 16 der 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab. Bei 8 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 23 Patienten auf.

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

##### Hypothyreose

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 137 Patienten (7,3%) eine immunvermittelte Hypothyreose, einschließlich Grad 3 bei 1 (<0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 9–378 Tage). Von den 137 Patienten erhielten 134 Patienten eine Hormonersatztherapie und zwei Patienten mit Hypothyreose erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), gefolgt von einer Hormonersatztherapie. IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer Hypothyreose abgesetzt.

##### Hyperthyreose

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 34 Patienten (1,8%) eine immunvermittelte Hyperthyreose, es gab keine Fälle einer Hyperthyreose des Grads 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 41 Tage (Bereich: 14–195 Tage). 26 der 34 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil oder Betablocker), 12 Patienten erhielten Thyroxin, wenn eine Hyperthyreose in eine Hypothyreose überging, 12 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 3 der 12 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. 8 Patienten erlitten eine Hypothyreose nach einer Hyperthyreose.

##### Nebenniereninsuffizienz

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 7 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz, einschließlich Grad 3 bei 1 (<0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 141 Tage (Bereich: 70–265 Tage). Alle 7 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 2 der 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent

pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei einem Patienten auf.

#### Typ-1-Diabetes mellitus

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatte 1 (< 0,1%) Patient einen immunvermittelten Typ-1-Diabetes mellitus (Grad 3). IMFINZI wurde aufgrund des Typ-1-Diabetes mellitus abgesetzt. Die Dauer bis zum Auftreten betrug 42 Tage. Dieser 1 Patient erhielt Insulin.

#### Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatte 1 (<0,1%) Patient eine immunvermittelte Hypophyseninsuffizienz (Grad 3). Dieser 1 Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und IMFINZI wurde nicht abgesetzt.

#### *Immunvermittelte Nephritis*

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 3 Patienten (0,2%) eine immunvermittelte Nephritis, davon 1 Patient (<0,1%) eine Nephritis des Grads 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 95 Tage (Bereich: 28–239 Tage). 2 (0,1%) Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei allen 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

#### *Immunvermittelter Hautausschlag*

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 30 (1,6%) Patienten einen immunvermittelten Hautausschlag oder eine Dermatitis, einschließlich Grad 3 bei 7 (0,4%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 74 Tage (Bereich: 1–365 Tage). 11 der 30 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 2 Patienten wurde IMFINZI abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 18 Patienten auf.

#### *Infusionsbezogene Reaktionen*

In den gepoolten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten infusionsbezogene Reaktionen bei 35 (1,9%) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 5 (0,3%) Patienten.

#### *Laborwertabweichungen*

Bei Patienten, die mit Durvalumab in der PACIFIC-Studie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen ein verschlechterter Laborwert gegenüber der Baseline auftrat, wie folgt: 38,5% (alle Grade), 2,3% (Grad 3-4) für Alaninaminotransferase erhöht; 36,0% (alle Grade), 2,8% (Grad 3-4) für Aspartataminotransferase erhöht; 16,3% (alle Grade) für Kreatinin erhöht; 26,5% (alle Grade) für TSH erhöht >ULN (Upper Limit of Normal; oberer Normwert) und oberhalb der Baseline; 31,9% (alle Grade) für TSH erniedrigt <LLN (Lower Limit of Normal; unterer Normwert) und unterhalb der Baseline.

***Immunogenität***

Von den 1.570 Patienten, die mit IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen behandelt wurden und auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren, wurden 2,9% (45/1.570) der Patienten positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (NAb) gegen Durvalumab wurden bei 0,5% (8/1.570) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Sicherheit. Die Anzahl an Patienten ist nicht ausreichend, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit zu bestimmen. Basierend auf der Populations-PK-Analyse wird bei ADA-positiven Patienten eine etwas niedrigere Exposition erwartet. Jedoch ist die Reduktion der PK-Exposition weniger als 30% im Vergleich zu einem typischen Patienten und wird nicht als klinisch relevant erachtet.

***Ältere Patienten***

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Daten von NSCLC-Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sind begrenzt.

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

***Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)***

Informationen zu einer Überdosierung mit Durvalumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

***Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)******Ungeöffnete Durchstechflasche***

3 Jahre.

***Verdünnte Lösung***

Im Falle einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität von IMFINZI für einen Zeitraum von nicht mehr als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C oder 4 Stunden bei Raumtemperatur bis zu 25°C vom Zeitpunkt des Anbruchs der Durchstechflasche bis zur Anwendung nachgewiesen.

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)***

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]**

***Herstellung der Lösung***

IMFINZI wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. IMFINZI ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMFINZI-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 15 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

***Anwendung***

- Geben Sie die Infusionslösung über 60 Minuten unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

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.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation zu Imfinzi führen aus [2]:

#### **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

#### **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

##### *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte*

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu Imfinzi® enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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.*

Zur Risikominimierung („proposed risk minimisation activities“) sind im finalen EPAR, sowie im Risk-Management-Plan die in Tabelle 3-21 aufgelisteten Risiken beschrieben [3, 4].

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Immunvermittelte Pneumonitis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Pneumonitis gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunvermittelte Hepatitis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Hepatitis gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Kolitis oder Diarrhö gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Hypothyreose	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Hypothyreose gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Hyperthyreose	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Hyperthyreose gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermitteltem Diabetes mellitus Typ 1 gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Nephritis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Nephritis gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunvermittelte/r Ausschlag oder Dermatitis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermitteltem/r Ausschlag oder Dermatitis gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Myokarditis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Myokarditis gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung von immunvermittelter Myositis/Polymyositis gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Infusionsbedingte Reaktion	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, wo Hinweise zur Identifizierung und Behandlung einer infusionsbedingten Reaktion gegeben werden</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2, wo Hinweise zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen gegeben werden</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Immunvermittelte Pankreatitis	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4 bei anderen immunvermittelten Nebenwirkungen</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4. bei Überwachung und Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2 zu Hinweisen zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung unerwünschter Ereignisse
Andere seltene potenzielle immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Myasthenia gravis und Guillain-Barré-Syndrom)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4 bei anderen immunvermittelten Nebenwirkungen</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4. bei Überwachung und Behandlung einer immunvermittelten Nebenwirkung</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2 zu Hinweisen zur Erkennung von frühen Anzeichen und Symptomen</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Fehlende Informationen</b>		
Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Patienten mit vorheriger immunvermittelter NW des Grades $\geq 3$ während der Immuntherapie, einschl. Anti-CTLA-4-Behandlung oder jegliche andere fortbestehende immunvermittelte NW des Grades $>1$	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 5.1</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4. bei Überwachung und Behandlung einer immunvermittelten Nebenwirkung</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung immunvermittelter NW, um vorherige immunvermittelte NW des Grades $\geq 3$ während der Immuntherapie/ Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte einzuschließen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 5.1</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4. bei Überwachung und Behandlung einer immunvermittelten Nebenwirkung</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Anzeichen hinausgehen: Nachverfolgungsformular zur Meldung immunvermittelter NW, um vorherige immunvermittelte NW des Grades $\geq 3$ während der Immuntherapie/ Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte einzuschließen
Patienten mit vorbestehender aktiver Infektion, einschl. Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 5.1</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Patienten, die einen attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss oder innerhalb von 30 Tagen nach dem Beginn der Anwendung von IMFINZI erhalten haben	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 5.1</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Patientinnen, die schwanger sind oder stillen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.6</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; NW: Nebenwirkung		

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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.*

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der Imfinzi<sup>®</sup> Fachinformation, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Imfinzi<sup>®</sup> implementiert ist.

### **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. AstraZeneca AB. Fachinformation - Imfinzi<sup>®</sup> 50 mg/ml. Stand der Information: September 2018.
2. AstraZeneca AB. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). 2018.
3. AstraZeneca. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Imfinzi<sup>™</sup> (Durvalumab). 2018.
4. European Medicines Agency. EPAR - Assessment Report - Imfinzi. 2018.