

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (Imfinzi®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder
Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung
des ES-SCLC*

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

Stand: 23.09.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	95

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) nach ICD-10-Code für das Jahr 2016 in Deutschland	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des SCLC nach UICC (8. Auflage)	18
Tabelle 3-3: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study Group	19
Tabelle 3-4: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study Group.....	19
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) in Deutschland	26
Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2016 in Deutschland.....	28
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms.....	30
Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) der Jahre 2020-2025 in Deutschland.....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patienten	40
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige/sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige/sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	68
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis von Imfinzi®	74
Tabelle 3-21: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Imfinzi® und Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen.....	75

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Imfinzi® als
Monotherapie und Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie 83

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Neuerkrankungsrate des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	14
Abbildung 2: Therapiestruktur des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)	20
Abbildung 3: Therapiestruktur des ES-SCLC.....	21
Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien nach Geschlecht bei SCLC- und NSCLC- Patienten in Deutschland (alle Register, 2011-2013).....	25
Abbildung 5: Alters- und geschlechtsspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) im Jahr 2016 in Deutschland.	27
Abbildung 6: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (je 100.000) nach Geschlecht in Deutschland zum Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) von 1999 bis 2016/2017, sowie Prognose bis 2020	29
Abbildung 7: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten zum Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) nach Histologie und Geschlecht, 1999-2013	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADA	Anti-Drug-Antikörpern
ADH	Antidiuretisches Hormon oder Adiuretin
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BSC	Best-Supportive-Care
Cis	Cisplatin
CT	Computertomografie
CR	Komplette Remission
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBUS-TBNA	Endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive Stage)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ESR	Altersstandardisierte Rate nach dem Europastandard
Eto	Etoposid
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KOF	Körperoberfläche
LLN	Unterer Normwert (Lower Limit of Normal)
LS	Begrenztes Stadium (Limited Stage)
MRT	Magnetresonanztomografie
MwSt.	Mehrwertsteuer
nAb	Neutralisierende Antikörper
NC	Keine Änderung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PK	Pharmakokinetisch
PR	Partielle Remission
RKI	Robert Koch-Institut
RT	Radiotherapie
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Syndrom der inadäquaten Adiuretin-Sekretion
TLK	Tumour Registry Lung Cancer
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TRM	Tumorregister München
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control)
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VLS	Sehr begrenztes Stadium (Very Limited Stage)

Abkürzung	Bedeutung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier *Cisplatin und Etoposid sowie Carboplatin und Etoposid* gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 12. Februar 2016 (Beratungsanforderung 2015-B-189) wurde für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin folgende zVT festgelegt (2):

- Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid.

Diese zVT wurde jüngst im Verfahren 2019-10-15-D-491 noch einmal bestätigt (3). AstraZeneca folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch, dem jüngsten Beschluss im Anwendungsgebiet ES-SCLC (3) sowie der Fachinformation von Durvalumab.

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 GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-189. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.08.2020]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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 Krankheitsgruppen 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) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) nach ICD-10-Code für das Jahr 2016 in Deutschland

	Anzahl Patienten		Anteil von Patienten mit ICD-10 C34 ^a an C33 ^b & C34 ^a in %
	ICD-10 C34 ^a	ICD-10 C33 ^b & C34 ^a	
Frauen	21.464	21.497	99,8
Männer	35.916	35.962	99,9
Gesamt	57.380	57.459	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: (2)

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen (3), mit einer steigenden Tendenz für Neuerkrankungen. In Deutschland waren im Jahr 2018 knapp 20% aller Todesfälle auf eine Krebserkrankung zurückzuführen. Von den 230.031 Personen, die an Tumoren verstarben, gingen 44.879 Todesfälle auf bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge zurück (4). Damit zählt das Lungenkarzinom in Deutschland zu den häufigsten Krebstodesursachen (5). 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, 5).

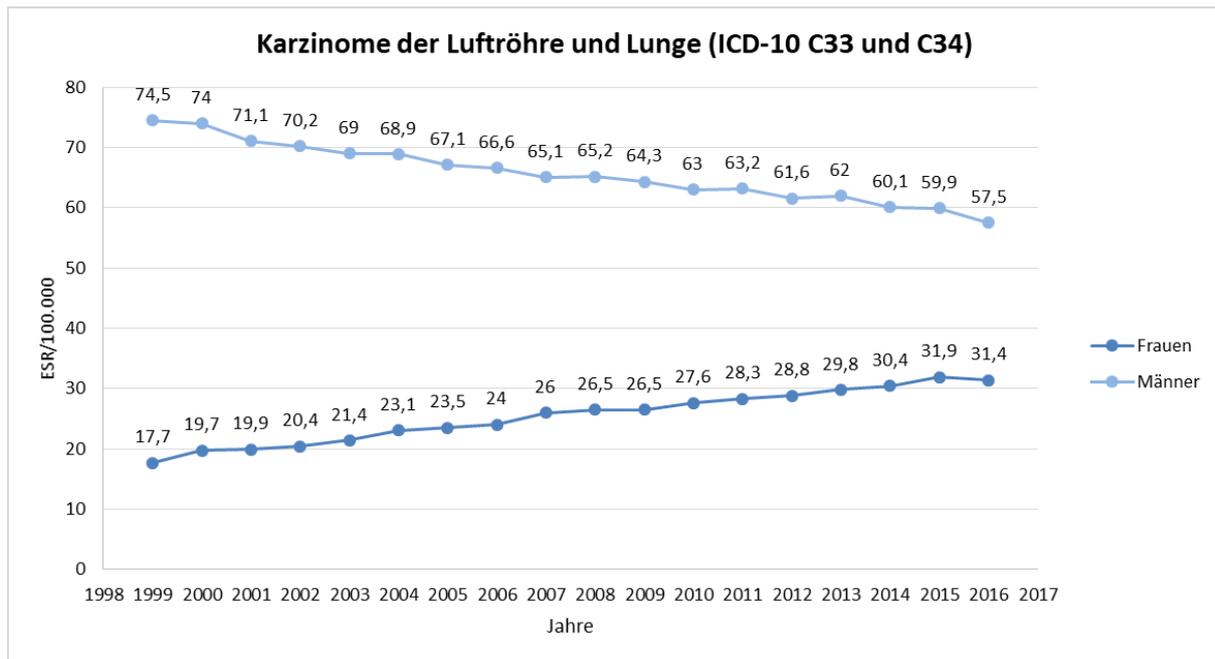


Abbildung 1: Neuerkrankungsrate des Lungenkarzinoms in Deutschland

ESR: Altersstandardisierte Rate nach dem Europastandard; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Modifiziert nach (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 21% für Frauen bzw. von 15% für Männer (5).

Histologische Subtypen

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, spindelzellige Karzinome, riesenzellige Karzinome, Karzinosarkome, pulmonale Blastome, andere unklassifizierte Karzinome sowie Tumoren vom Speicheldrüsentyp, Papillome und Adenome (6). Phänotypisch wird zwischen dem Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und dem SCLC, auf das sich das vorliegende Dossier konzentriert, unterschieden.

Charakteristika des SCLC

Etwa 15,8% der Lungenkarzinome sind kleinzellig (7). Morphologisch zeichnet sich das SCLC durch kleine Zellen mit runder oder ovaler Form aus. Die Größe und Beschaffenheit des Zellkerns sowie die Menge an Zytoplasma variieren zwischen den Subtypen Oat-cell-Typ, intermediärer Typ und kombinierter Oat-cell-Typ (8, 9). Das SCLC stellt eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren mit einer hohen Zellteilungsrate und rascher Wachstumsaktivität dar (10). Aufgrund dieser Eigenschaften sprechen diese Tumoren gut auf Chemo- und Strahlentherapien an (1). Bei Patienten mit SCLC werden jedoch häufig eine frühe

Metastasierung und hohe Rezidivraten beobachtet, welche eine entsprechend ungünstige Prognose bewirken (1, 5).

Therapieempfehlungen differenzieren aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie und folglich auch des unterschiedlichen Ansprechens auf Therapien zwischen dem SCLC und dem NSCLC (1, 6, 11, 12).

Ursachen und 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 (5). Im Vergleich zum lebenslangen Nichtraucher haben Raucher in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa 9-24-fach höheres Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (6). In der Europäischen Union (EU) kann bei 85% (91% Männer, 65% Frauen) aller lungenkrebsbedingten Todesfälle ein ursächlicher Zusammenhang zum Rauchen festgestellt werden (6). 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 (13). Auch andere exogene Faktoren, wie beispielsweise ionisierende Strahlung, Feinstaub, Dieselemissionen, Asbest- oder Quarzstäube erhöhen das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken (5, 6). 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 (6). Auch genetische Faktoren werden als wahrscheinliche Einflussgrößen betrachtet (5). Laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) haben Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese bei Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (11). Beim SCLC lassen sich nahezu alle Diagnosen auf das Rauchen von Zigaretten zurückführen (14).

Verlauf der Erkrankung und Symptomatik

Die Prognose für den einzelnen Patienten mit Lungenkarzinom ist vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad und der Histologie des Tumors sowie dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und eventuellen Komorbiditäten abhängig (6, 11). Der Krankheitsverlauf ist mit früh auftretender Metastasierung gerade beim SCLC sehr aggressiv und schnell. Zudem entsteht das SCLC meist in den zentralen Atemwegen, im Gegensatz zum NSCLC, das in der gesamten Lunge auftreten kann (8, 15). Patienten mit SCLC haben im Vergleich daher eine deutlich ungünstigere Prognose als Patienten mit NSCLC (14, 16). Mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit bei Lungenkarzinompatienten ist die häufig erst späte Diagnose, da bisher keine etablierte Maßnahme zur Früherkennung des Lungenkarzinoms existiert und die Symptome häufig unspezifisch sind (5, 6). Lediglich 6-13% der Patienten sind bei Neudiagnose asymptomatisch (17). Etwa 70% der Patienten mit SCLC erhalten ihre Diagnose im metastasierten Stadium (1, 14). Die Prognose asymptomatischer Patienten ist

geringfügig besser als die symptomatischer Patienten (17). Bei symptomatischen Patienten 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 (6). 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 (6, 17). Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung beeinflusst (18). 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 linksseitigen Nervus recurrens oder das Horner-Syndrom. Zudem kann bei diesen Patienten ein Vena-Cava-Superior-Syndrom auftreten, bei dem aufgrund einer Kompression/Infiltration der Vena cava superior eine Einflusstauung der Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts- und des Nackenbereiches resultiert (6, 17). Bei ca. 50% der Patienten treten Brustwand- oder Thoraxschmerzen durch eine Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand auf (6). 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 oder zervikale Lymphknoten). Besonders häufig sind unter anderem Knochenmetastasen, von denen oft das Axialskelett und proximale Röhrenknochen betroffen sind und insbesondere beim SCLC Hirnmetastasen (6, 17).

Im Gegensatz zum NSCLC treten beim SCLC häufig paraneoplastische Syndrome mit endokrinen Krankheitsbildern auf, da hormonähnliche Substanzen vom Tumorgewebe freigesetzt werden (6). Das am häufigsten auftretende paraneoplastische Syndrom bei Patienten mit SCLC ist das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH, ADH=Antidiuretisches Hormon oder Adiuretin) (ca. 10% der Patienten). Hyponatriämie ist das kennzeichnende Leitsymptom dieser Erkrankung, bei der es durch einen raschen Abfall des Natriumspiegels zu neurologischen Symptomen wie Verwirrtheit, kognitiven Defiziten, zerebralen Krampfanfällen, Muskelkrämpfen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen kommen kann (1, 19). Bei etwa 2-4% der Patienten tritt das paraneoplastische Cushing-Syndrom mit ektopter ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) auf, das mit Symptomen wie peripheren Ödemen, Bluthochdruck und Muskelschwäche assoziiert ist (1, 20). Ein weiteres paraneoplastisches Syndrom, das gelegentlich bei SCLC-Patienten diagnostiziert werden kann (ca. 1% der Patienten), ist das Myasthenie-ähnliche Lambert-Eton-Syndrom mit Antikörperbildung gegen präsynaptische Calciumkanäle und daraus resultierender Verzögerung der Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Die Patienten leiden hierbei unter einer Schwäche der Muskulatur mit Dysarthrie, Schluckstörungen und proximalen Extremitätenpareesen. Weitere Neuropathien treten bei etwa 5% der Patienten auf (1).

Diagnostik

Bei der Verdachtsdiagnose auf ein 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 liefert, sollte diese Untersuchung stets vor invasiven Maßnahmen, wie der Bronchoskopie, endobronchialen oder endoösophagealen Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) oder der Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Unterstützend kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) oder ein transthorakaler Ultraschall verwendet werden, um eine mögliche Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie z. B. des Herzens beurteilen zu können (6).

Die histologische und immunhistochemische Untersuchung bei klinischer oder bildgebender Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom ist Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung, die Abgrenzung des SCLC vom NSCLC sowie eine präzise morphologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Neben der phänotypischen Beschreibung der Erkrankung findet auch auf Grundlage der bildgebenden Diagnostik die Einteilung in das Tumorstadium statt (6). Zudem wird die Diagnose über immunhistochemische Färbungen gesichert (21). Nach Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose eines primären Lungenkarzinoms und der Differenzierung des SCLC durch die Pathologie, ist eine Erfassung der Tumorausbreitung durch ein standardisiertes Staging mit nachfolgender Festlegung des Tumorstadiums als zwingend notwendig anzusehen. Für den Ausschluss einer Organmetastasierung werden weitere bildgebende Untersuchungen (z. B. CT oder MRT des Abdomens, MRT des Gehirns, Knochenszintigraphie, Positronen-Emissions-Tomografie [PET]-CT) durchgeführt (1, 6). Sind keine Fernmetastasen vorhanden, wird das Ausmaß der intrathorakalen Tumorausbreitung festgestellt und die Stadieneinteilung vorgenommen. Hierzu finden weitere bildgebende Verfahren wie PET-CT und invasiv-explorative Untersuchungsmethoden wie EBUS-TBNA, vereinzelt Mediastinoskopie oder Thorakoskopie und Pleurapunktion Anwendung (1).

Einteilung der Krankheitsstadien

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. Die aktuelle Stadieneinteilung (Staging) des Lungenkarzinoms erfolgt anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation, wie sie in der 8. Version der TNM-Klassifikation für den Lungenkrebs durch die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und Union for International Cancer Control (UICC) festgelegt und mit Datum 1. Januar 2017 implementiert wurde (1, 6, 22).

Die TNM-Klassifikation ist eine mehrdimensionale Einteilung, die unterschiedliche Schweregrade nach Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) sowie der Fernmetastasen (M) angibt (6). Diese Einteilung ist der beste Indikator für die Überlebensprognose des Patienten (23) und ist somit ebenfalls entscheidend für die Wahl der Therapie.

Tabelle 3-2 zeigt die aktuell gültige Stadieneinteilung des SCLC.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des SCLC nach UICC (8. Auflage)

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

a: Aufgrund der aktuell limitierten Datenlage wird für SCLC noch die Einteilung der UICC 7. Auflage in M1a und M1b angewandt. Für NSCLC wird in der 8. Auflage bereits in die Stadien IVA und IVB unterschieden.
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (1)

Zusätzlich wurde von der Veterans Administration Lung Study Group (VALG) zur Klassifikation des SCLC im Jahr 1957 eine Einteilung in Limited Stage (LS) und Extensive Stage (ES) entwickelt. Diese basiert auf der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie und findet

nach wie vor Anwendung zur Wahl des passenden Therapieschemas. Kann eine Tumorausdehnung noch mittels eines tolerablen Strahlenfeldes vollständig erfasst und bestrahlt werden, wird diese als LS definiert (siehe Tabelle 3-3) (1).

Tabelle 3-3: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study Group

Stadium	Beschreibung
Limited Stage	Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralateraler oder supraclaviculärer Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis ^a
Extensive Stage	Jede Ausbreitung über Limited Disease hinaus
a: Supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguss werden von einigen Gruppen auch dem Stadium Extensive Disease zugerechnet.	
Quelle: (1)	

Ergänzend hierzu lässt sich das Stadium LS noch in Patienten mit (LS) und ohne mediastinaler Lymphknotenbeteiligung (Very Limited Stage [VLS]) unterteilen (im vorliegenden Dokument wird immer explizit zwischen LS und VLS unterschieden). Tabelle 3-4 zeigt die Zuordnung der entsprechenden TNM-Klassifikation zu den Stadien der VALG. Für die Stadien VLS und LS erfolgt in der Regel eine Therapie mit kurativer Zielsetzung, im Stadium ES eine palliative Therapie (1).

Tabelle 3-4: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study Group

Stadien der Veterans Administration Lung Study Group	Zuordnung der TNM Klassifikation
Very Limited Stage	T1-2 N0-1
Limited Stage	T3-4 und/oder N2-3
Extensive Stage	M1
TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen	
Quelle: (1)	

Zielpopulation

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Patienten mit ES-SCLC, die Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin als Erstlinientherapie erhalten können (24).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu

bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium, die eine Therapie mit palliativer Zielsetzung erhalten.

Therapieempfehlungen und -ziele

Die Therapieempfehlungen für das SCLC erfolgen anhand der Stadieneinteilung in VLS, LS und ES, sowie orientiert am Allgemeinzustand und möglichen Komorbiditäten des Patienten (siehe Abbildung 2) (1, 6).

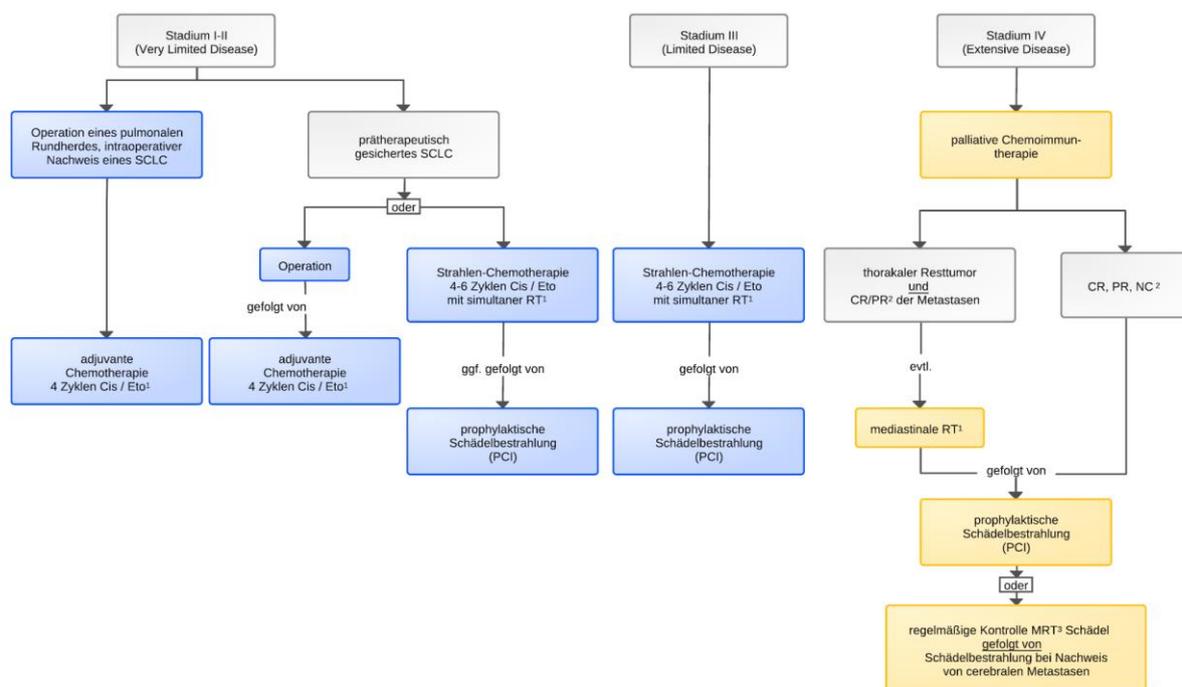


Abbildung 2: Therapiestruktur des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

1: Therapieoptionen: BSC: Best-Supportive-Care, Cis: Cisplatin, Eto: Etoposid, PCI: Prophylactic Cranial Irradiation; RT: Bestrahlung (Radiotherapie);

2: CR: Komplette Remission, NC: Keine Änderung, PR: Partielle Remission

3: MRT: Magnetresonanztomografie

Blau: Kurative Intention

Gelb: Palliative Intention

Quelle: (1)

Für die Stadien VLS und LS wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Patienten im Stadium VLS erhalten als Erstlinientherapie eine kombinierte simultane Radiochemotherapie oder eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid im Anschluss an eine chirurgische Resektion (1). Eine Resektion sollte immer mit einer Chemotherapie kombiniert werden, die

auch neoadjuvant erfolgen kann. Die Therapie sollte direkt nach Diagnosestellung begonnen werden und nicht erst nach einem symptomatischen Progress (6). Auch für Patienten im Stadium LS wird eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin und Etoposid empfohlen (1). Ein Chemotherapieregime mit Carboplatin sollte nur bei eindeutiger Kontraindikation gegen Cisplatin angewendet werden. Zudem kann bei beiden Stadien durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen reduziert werden (1, 6).

Als Standard für die Erstlinientherapie des SCLC im Stadium ES hat sich eine medikamentöse Tumorthherapie mit in der Regel palliativer Intention etabliert (siehe Abbildung 3).

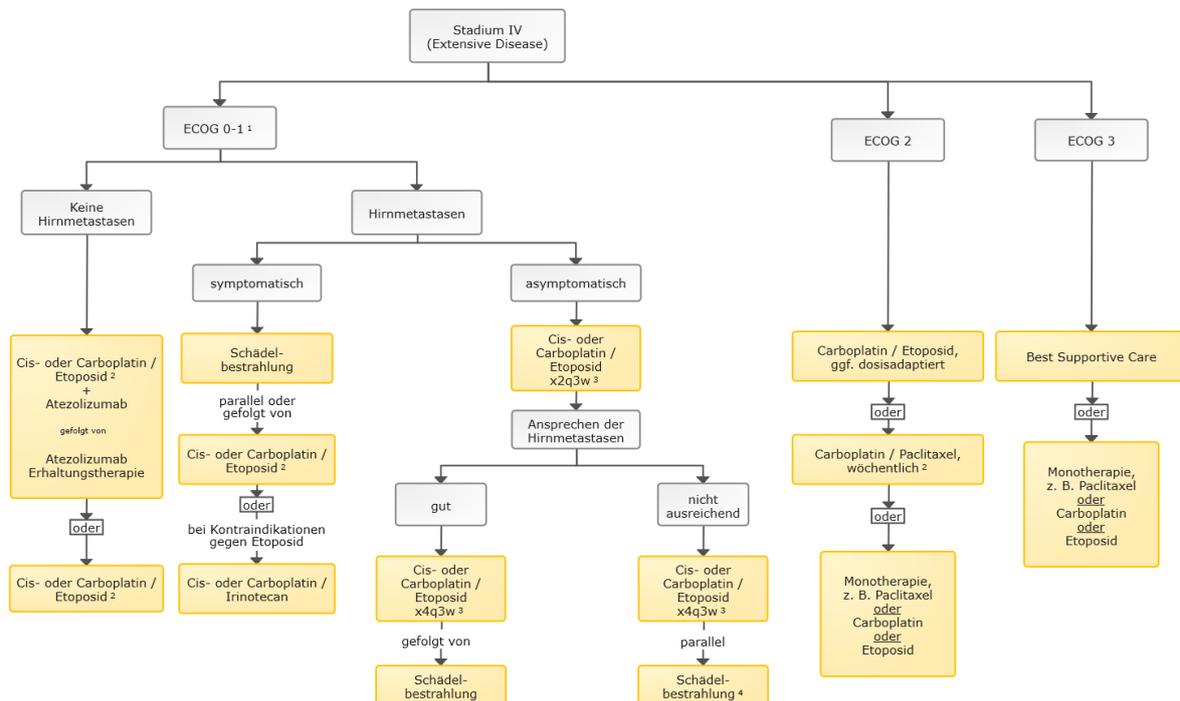


Abbildung 3: Therapiestruktur des ES-SCLC

1: ECOG – Klassifikation des Allgemeinzustandes

2: Entsprechend der SCLC-Chemotherapie-Protokolle der DGHO

3: Zwei Kurse im Abstand von drei Wochen, entsprechend der SCLC-Chemotherapie-Protokolle der DGHO

4: Die Hirnschädelbestrahlung sollte möglichst im Chemotherapie-freien Intervall erfolgen, um die Toxizität zu begrenzen.

DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (1)

Die Wahl der Chemotherapie orientiert sich am Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status des Patienten, da Chemotherapeutika meist Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Anämie) sowie dermatologische Symptome (Haarausfall, Hautrötung) mit sich bringen. Diese können unterschiedlich stark ausgeprägt sein

und die Patienten sehr belasten. Für Patienten mit ECOG 0-1 wird grundsätzlich eine Chemotherapie mit Etoposid und Carbo- oder Cisplatin empfohlen, wobei Carboplatin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zeigt (1, 6). Lassen sich keine Hirnmetastasen nachweisen, wird in der neuesten Version der DGHO-Leitlinie (Stand September 2019) eine Kombination der Chemotherapie mit dem Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Antikörper Atezolizumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab, empfohlen. Liegen symptomatische Hirnmetastasen vor, sollte eine Schädelbestrahlung parallel zu oder gefolgt von der platinbasierten Chemotherapie erfolgen. Ist Etoposid kontraindiziert, ist für diese Patienten auch die Kombination von Irinotecan mit Carbo- oder Cisplatin möglich. Bei Vorliegen asymptomatischer Hirnmetastasen wird eine Schädelbestrahlung bei gutem Ansprechen erst nach bzw. bei nicht ausreichendem Ansprechen parallel zu der platinbasierten Chemotherapie empfohlen. Patienten mit ECOG 2 sollen entweder eine Chemotherapie von Carboplatin mit Etoposid oder mit Paclitaxel erhalten oder eine Monotherapie mit nur einem der genannten Wirkstoffe. Für Patienten mit ECOG 3 wird Best-Supportive-Care empfohlen oder eine Monotherapie mit z. B. Paclitaxel, Carboplatin oder Etoposid (1).

Regelmäßige MRT-Kontrollen des Schädels sollten durchgeführt werden. Eine thorakale Nachbestrahlung kann das 2-Jahres-Überleben von Patienten mit Stadium ES verlängern. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn keine regelmäßigen MRT-Kontrollen erfolgen und wird nicht mehr routinemäßig empfohlen (1).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Durvalumab

Über die letzten 30 Jahre gab es kaum Entwicklungen und neue Optionen für die Therapie des SCLC (25). Etwa 70% der Patienten werden erst im metastasierten Stadium dieser sehr rasch fortschreitenden Erkrankung diagnostiziert und können meist nur noch palliativ behandelt werden (14). Erst in den letzten Jahren wurden Fortschritte gemacht, die Erkrankung auf molekularer Ebene genauer zu verstehen und so neue Angriffspunkte für Therapien zu finden (25).

Lange war die Therapie der Wahl für Patienten mit ES-SCLC aufgrund der hohen Ansprechraten und trotz der deutlichen assoziierten Nebenwirkungen eine Chemotherapie mit Carbo- oder Cisplatin und Etoposid. Obgleich initial etwa 78% der Patienten auf diese Therapie ansprechen, zeigen doch mehr als 50% der Patienten innerhalb von sechs Monaten einen Progress ihrer Erkrankung (26, 27). Das mediane Gesamtüberleben mit dieser Therapie beträgt rund zehn Monate (28). Erst mit der letzten Aktualisierung der DGHO-Leitlinie (September 2019) kam nun eine Empfehlung für die Kombination der Chemotherapie mit einem PD-L1-Inhibitor, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit einem PD-L1-Inhibitor als neue Option für Patienten ohne Hirnmetastasen hinzu (1). Weiterhin besteht jedoch der Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen, die sich patientenindividuell mit den etablierten Platinkomponenten kombinieren lassen, eine Reduktion und Verzögerung bestimmter Chemotherapie-spezifischer Nebenwirkungen (durch die Verringerung der Chemotherapiezyklen) ermöglichen und - unter Erhaltung der aktuellen Lebensqualität des Patienten - das Gesamtüberleben weiterhin verlängern.

Durvalumab kombiniert mit der klassischen Standard-Chemotherapie, gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie, erweitert die neuen Therapieoptionen für ES-SCLC Patienten in mehrfacher Hinsicht. Die Möglichkeit, dass sowohl Carbo- als auch Cisplatin zusammen mit Etoposid mit Durvalumab kombiniert werden können, unterstützt eine patientenindividuelle Auswahl der platinbasierten Chemotherapie. Des Weiteren bietet der kombinierte Einsatz von Durvalumab im Vergleich zur alleinigen Standard-Chemotherapie eine klinisch relevante und in dieser Ausprägung bisher erstmals erreichte Reduktion des Sterberisikos um 26%. Durch Durvalumab ist die Chance auf ein Tumoransprechen etwa 1,6-mal erhöht und das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben, wird um 17% verringert. Diese signifikanten Verbesserungen bei der Gesamtmortalität, dem progressionsfreien Überleben sowie bei dem Tumoransprechen führen weiterhin - trotz Hinzufügens einer weiteren Therapiekomponente zur etablierten Chemotherapie - zu einem Erhalt der Lebensqualität des Patienten sowie zu einer Verlängerung der Zeit bis zu einer nächsten Folgetherapie.

Insgesamt ermöglicht dieser neue Therapieansatz ebenfalls, die Anzahl der bisher in den Leitlinien empfohlenen Gesamtzyklen der Standardtherapie von insgesamt 4-6 auf 4 zu reduzieren. Diese Reduktion der Chemotherapiezyklen bewirkt bei besserer Wirksamkeit zudem eine Reduktion bestimmter Chemotherapie-spezifischer Nebenwirkungen. Die Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ermöglicht:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein Hinauszögern der Krankheitsprogression, eine effektive Kontrolle der Tumorlast und eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie,
- eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion.

Darüber hinaus erlaubt die Möglichkeit einer zugelassenen Kombination von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin eine patientenindividualisierte Auswahl der Chemotherapie-Komponenten.

Durvalumab adressiert somit eindrücklich und nachhaltig den dringenden Bedarf nach einer wirkungsvollen Therapie, welche die Prognose für die betroffenen Patienten verbessern kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für Deutschland liegen im Bereich des Lungenkarzinoms keine bundesweiten, epidemiologischen Zahlen zur Prävalenz des SCLC im Einzelnen vor. Auch gibt es nur limitierte Daten zur Inzidenz (14). Aus diesem Grund beziehen sich einige der folgenden Angaben zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität auf Daten des Lungenkarzinoms 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, 5).

Mortalität des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigeren Krebserkrankungen in Deutschland und ist mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern (mit einem Anteil von 23,5%) und die zweithäufigste bei Frauen (15,7%) (5). SCLC ist die aggressivste Form des Lungenkrebses. Nur etwa 5% der Patienten mit SCLC befinden sich bei Diagnosestellung in einem frühen Stadium (UICC IA-IIIb) (14). Bei der großen Mehrheit der Patienten mit SCLC (ca. 70%) liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor (Stadium ES bzw. UICC IV, siehe Abbildung 4) (1, 14). Die mediane Überlebenszeit ist je nach Stadium der Erkrankung unterschiedlich, sie beträgt über alle Stadien hinweg zwischen 12-20 Monaten (29). Bei Patienten mit SCLC im Stadium ES liegt die mediane Überlebenszeit unter Standardtherapie nur bei ca. 9-12 Monaten (1). Die Überlebensaussichten bei SCLC sind insgesamt schlecht, kaum mehr als ein Drittel der Betroffenen überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung. Die Erhebungen der 1-Jahres-Überlebensraten der Jahre 2009-2013 lagen in Deutschland bei 41,4% (Frauen) und 33,7% (Männer). Nach 5 Jahren sind mehr als 90% der Patienten verstorben. In den letzten drei Jahrzehnten sind bei den Überlebensraten nur geringe Verbesserungen erzielt worden (14).

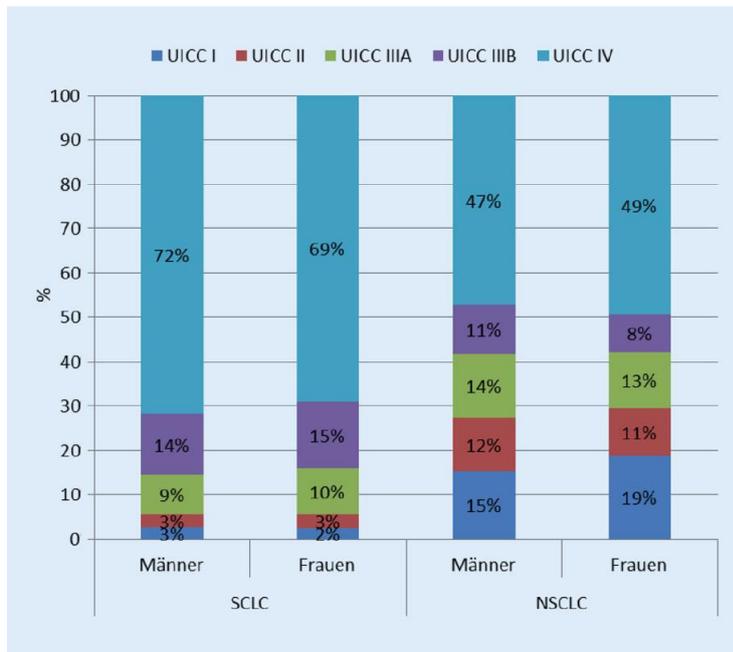


Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien nach Geschlecht bei SCLC- und NSCLC-Patienten in Deutschland (alle Register, 2011-2013).

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs

Quelle: (14)

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 2016 erkrankten ca. 35.960 Männer und 21.500 Frauen an einem Lungenkarzinom, was einer rohen Erkrankungsrate von 88,6 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern bzw. 51,5 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen entspricht (5). Für das Jahr 2020 werden 36.460 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 25.920 bei Frauen prognostiziert (Tabelle 3-5). Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) in Deutschland

Inzidenz	2015		2016		Prognose für 2020	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	36.860	21.470	35.960	21.500	36.460	25.920
Rohe Erkrankungsrate ^a	91,8	51,7	88,6	51,5	90,1	62,4
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	59,9	31,9	57,5	31,4	55,1	36,7
Mittleres Erkrankungsalter ^c	70	69	70	69	-	

a: Je 100.000 Personen
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
c: Median
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (5)

In Bezug auf die Neuerkrankungen bestehen wesentliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Bei Männern ist die Inzidenz des Lungenkarzinoms deutlich höher als bei Frauen. Das mediane Erkrankungsalter lag im Jahr 2016 für Männer bei 70 Jahren, für Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3-5). Insgesamt steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei der höchste Wert bei Männern in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen und bei Frauen in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen erreicht wird. Bei Kindern und Jugendlichen treten Lungenkarzinome äußerst selten auf (siehe Abbildung 5).

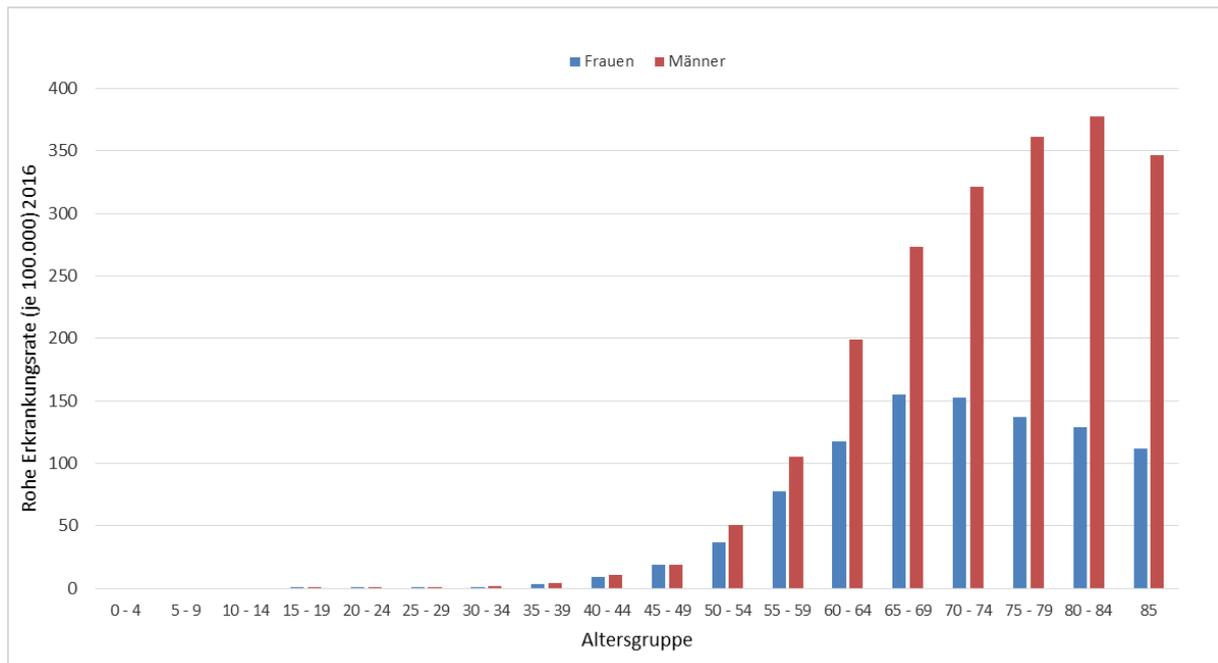


Abbildung 5: Alters- und geschlechtsspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) im Jahr 2016 in Deutschland.

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (2)

Wie bereits erwähnt, beziehen sich die hier gemachten Angaben auf das Lungenkarzinom in seiner Gesamtheit, Patienten mit SCLC machen nur einen geringen Anteil davon aus. In Deutschland erkrankten im Jahr 2013 7.440 Patienten an SCLC. Der Anteil des SCLC an allen Lungenkrebsfällen in Deutschland betrug 2013 16-20% bei Frauen und 13-17% bei Männern. Die Patienten wiesen bei Diagnosestellung eines SCLC einen Altersmedian von 66-68 Jahren auf und waren damit in einem vergleichbaren Alter wie Patienten mit Lungenkarzinom allgemein (14).

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 (5).

Im Jahr 2016 lag die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für Männer bei 58.264, für Frauen bei 38.151, insgesamt demnach bei 96.415 Personen (siehe Tabelle 3-6). Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist dabei mit 32.156 Erkrankten die höchste Fallzahl auf. Die 1-Jahres-Prävalenz beim Lungenkarzinom ist niedriger als die Inzidenz, was auf die hohen Mortalitätsraten zurückzuführen ist.

Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2016 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	853	4.237	10.504	12.259	10.298	38.151
	Männer	844	4.282	14.672	19.897	18.569	58.264
	Gesamt	1.697	8.519	25.176	32.156	28.867	96.415
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme							
Quelle: (2)							

Wie zuvor ausgeführt, lagen die letzten Erhebungen der 1-Jahres-Überlebensraten bei SCLC-Patienten in Deutschland (von 2009-2013) bei 33,7% (Männer) und 41,4% (Frauen) bzw. der 5-Jahres-Überlebensraten bei 6,5% (Männer) und 8,9% (Frauen) (14). Bundesweite, epidemiologische Datenquellen zur Prävalenz des SCLC im Einzelnen konnten nicht identifiziert werden.

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

Um die unterschiedlichen Entwicklungen bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, werden Inzidenz und Prävalenz für Frauen und Männer separat betrachtet. Beim Lungenkrebs in der Gesamtheit entwickeln sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er-Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen (siehe Abbildung 6). Bei Betrachtung der histologischen Subtypen des Lungenkarzinoms ist dieser Trend auch beim SCLC erkennbar (siehe Abbildung 7).

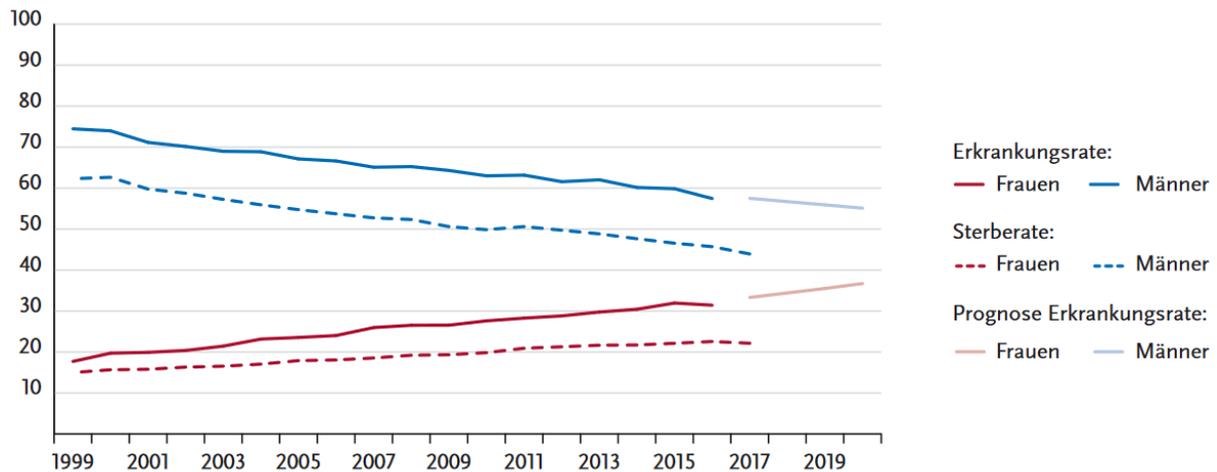


Abbildung 6: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (je 100.000) nach Geschlecht in Deutschland zum Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) von 1999 bis 2016/2017, sowie Prognose bis 2020

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (5)

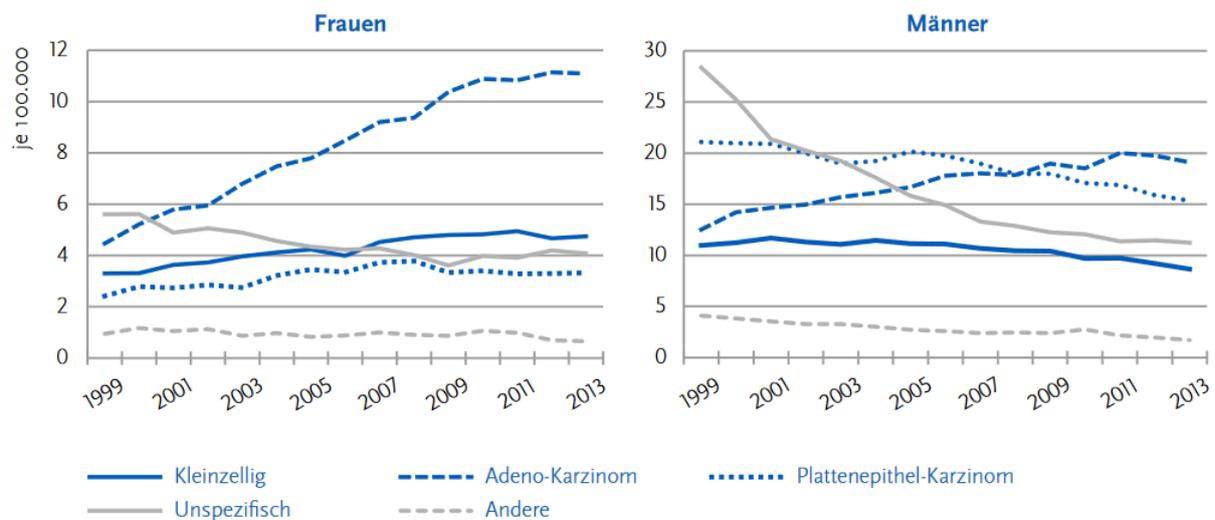


Abbildung 7: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten zum Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) nach Histologie und Geschlecht, 1999-2013

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (12)

Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen (12).

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 (5), werden Daten ab 2009 berücksichtigt. Die Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Jahre 2009-2016 stammen aus einer Abfrage der Online-Datenbank des ZfKD (2). Darüber hinaus liegt für das Jahr 2020 eine Inzidenzprognose des RKI vor (5).

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	90,8	138,6	36.432	55.569
	Frauen	40,9	69,7	17.061	29.046
2010	Männer	90,6	143,7	36.348	57.625
	Frauen	42,7	73,6	17.801	30.626
2011	Männer	92,6	146,5	36.270	58.889
	Frauen	44,3	77,6	18.199	32.306
2012	Männer	91,4	148,8	35.928	58.590
	Frauen	45,5	80,7	18.730	33.215
2013	Männer	93,3	148,6	36.825	58.770
	Frauen	47,7	83,4	19.628	34.349
2014	Männer	91,8	147,1	36.437	58.609
	Frauen	49,1	86,0	20.269	35.575
2015	Männer	91,8	144,9	36.861	58.722
	Frauen	51,7	89,1	21.467	37.100
2016	Männer	88,6	143,2	35.962	58.264
	Frauen	51,5	91,2	21.947	38.151
2020	Männer	90,1 ^a	--	36.460 ^a	--
	Frauen	62,4 ^a	--	25.920 ^a	--
a: Prognostizierte Zahlen aus RKI 2019 (5) RKI: Robert Koch-Institut Quelle: (2, 5)					

Schätzung zu Inzidenz und Prävalenz (2020-2025)

Trotz der rückläufigen Inzidenzraten bei den Männern wurde zuvor für beide Geschlechter aufgrund der demografischen Entwicklung und der steigenden Raten bei den Frauen ein Anstieg der Erkrankungsfälle bis 2020 prognostiziert (12). Auf Basis der dargestellten Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von 2009-2016 zeigen sich jedoch relativ konstante Zahlen bei Männern und steigende Zahlen bei Frauen (siehe Tabelle 3-7).

Da davon ausgegangen wird, dass sich dieser Trend weiter fortsetzt, werden die erwarteten Inzidenz- und Prävalenzraten für die Jahre 2020-2025 bei den Frauen mittels linearer Regression bestimmt. Grundlage hierfür bilden die letzten verfügbaren Daten des RKI für das Lungenkarzinom in seiner Gesamtheit aus den Jahren 2009-2016.

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

Rohe Inzidenzrate: $y=1,6167x - 3.206,9$ ($R^2=0,9833$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate: $y=3,0464x - 6.049,5$ ($R^2=0,9915$)

Beide Gleichungen zeigen ein hohes Bestimmtheitsmaß (R^2). Mit Hilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2020-2025 die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für Frauen berechnet (30).

Hinsichtlich der Inzidenzrate und der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Jahre 2009-2016 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 2020-2025 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 2020 (90,1 pro 100.000), bei der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Wert der Datenbankabfrage beim ZfKD für das Jahr 2016 (143,2 pro 100.000) (2, 5). Eine Unter- oder Überschätzung kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.

Um die Fallzahlen zu Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020-2025 zu berechnen, wurden die rohen Raten der jeweiligen Jahre anschließend mit der vom statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl multipliziert. Hierbei wurde auf die Variante 6 (G1-L2-W2) der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des statistischen Bundesamtes zurückgegriffen (31). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3-8. Es ist anzumerken, dass es sich bei der linearen Extrapolation um eine vereinfachende Schätzung handelt, sodass eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) der Jahre 2020-2025 in Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahlentwicklung (G1-L2-W2 in 1.000)	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000) ^{a,b}	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000) ^{a,b}	Inzidenz (Fallzahlen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
2020	Männer	41.151	90,4	148,7	37.196	61.196
	Frauen	42.205	58,8	104,2	24.829	43.990
	Gesamt	83.356			62.026	105.186

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahrentwicklung (G1-L2-W2 in 1.000)	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000) ^{a,b}	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000) ^{a,b}	Inzidenz (Fallzahlen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
2021	Männer	41.219	90,3	149,2	37.208	61.491
	Frauen	42.257	60,5	107,3	25.544	45.329
	Gesamt	83.476			62.753	106.820
2022	Männer	41.269	90,2	149,7	37.208	61.759
	Frauen	42.292	62,1	110,3	26.251	46.657
	Gesamt	83.561			63.459	108.416
2023	Männer	41.299	90,0	150,1	37.186	62.002
	Frauen	42.308	63,7	113,4	26.942	47.965
	Gesamt	83.607			64.127	109.967
2024	Männer	41.310	89,9	150,6	37.146	62.213
	Frauen	42.305	65,3	116,4	27.625	49.247
	Gesamt	83.615			64.771	111.460
2025	Männer	41.301	89,8	151,1	37.088	62.398
	Frauen	42.283	66,9	119,5	28.296	50.511
	Gesamt	83.584			65.384	112.909

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

a: Bei den Männern wurde die für das Jahr 2020 vom RKI geschätzte rohe Rate von 90,1 (Inzidenz) bzw. 143,2 (5-Jahres-Prävalenz) als gleichbleibend angenommen

b: Bei den Frauen wurde die rohe Rate basierend auf den Jahren 2010-2016 linear extrapoliert (Inzidenz: $y=1,6167x - 3.206,9$, $R^2=0,9833$; 5-Jahres-Prävalenz: $y=3,0464x - 6.049,5$, $R^2=0,9915$)

G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre, langfristiger Wanderungssaldo 200.000

Quellen: (2, 5, 30, 31)

Für das Jahr 2020 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 62.026 Neuerkrankungen, die bis zum Jahr 2025 auf 65.384 steigt. Die 5-Jahres-Prävalenzrate für das Jahr 2020 wird auf 105.186 Patienten geschätzt, mit einem Anstieg auf 112.909 Patienten bis 2025.

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin	3.238-6.337	2.837-5.551
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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Durvalumab wird in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit SCLC im Stadium ES, angewendet. Für Deutschland liegen bundesweite epidemiologische Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität nur für das Lungenkarzinom im Allgemeinen (ICD-10 C33 und C34) vor, nicht jedoch zum SCLC im Speziellen. Die für die Therapie mit Durvalumab infrage kommende Zielpopulation wird daher im Folgenden basierend auf Angaben zum Lungenkarzinom im Allgemeinen abgeleitet und die Zielpopulation schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 7). Bei selbst berechneten Werten werden jeweils die gerundeten Zahlen dargestellt, während für die weiteren Berechnungen die nichtgerundeten Zahlen verwendet werden.

Die Überlebensraten zwischen den verschiedenen Arten von Lungenkrebs unterscheiden sich deutlich voneinander. Angaben zur Prävalenz beim Lungenkarzinom im Allgemeinen können daher aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht als Berechnungsgrundlage für die Zielpopulation von Durvalumab verwendet werden.

Zielpopulation von Durvalumab sind SCLC-Patienten im ES-Stadium (UICC-Stadium IV), deren mediane Überlebenszeit bei deutlich unter einem Jahr liegt (1). Aufgrund dieser geringen Überlebenszeit werden für die Berechnung der Zielpopulation alle Patienten betrachtet, die im Stadium ES erstdiagnostiziert werden. Die Verwendung der Inzidenz scheint hier die beste Näherung als Herleitungsgrundlage für die Zielpopulation darzustellen. Patienten, die mit SCLC im Stadium LS diagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Progression erleiden, werden an dieser Stelle vernachlässigt. Um eine Unterschätzung der Patientenzahlen zu vermeiden, werden die Anteile der progredierenden Patienten daher bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt.

Zusätzlich werden bei der Berechnung spezifischer Anteilswerte aus Daten, die Patienten mit fehlenden Angaben zu Tumorhistologie oder -stadium enthielten, jeweils Mittelwerte aus den Anteilen bei Einschluss und Ausschluss dieser Patienten aus der Grundgesamtheit gebildet. Es wird dabei davon ausgegangen, dass deren Einschluss potenziell zu einer Unterschätzung, ein Ausschluss hingegen zu einer Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen führen würde. Die Bildung eines Durchschnittswertes erscheint somit als geeignetste Möglichkeit Schätzfehlern in beide Richtungen vorzubeugen.

Zur Herleitung der Zielpopulation wird im Folgenden für jeden Schritt jeweils die Populationsgröße abgeleitet. Um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen wird, sofern möglich, eine weitere Quelle zur Darstellung einer Ober- und Untergrenze herangezogen.

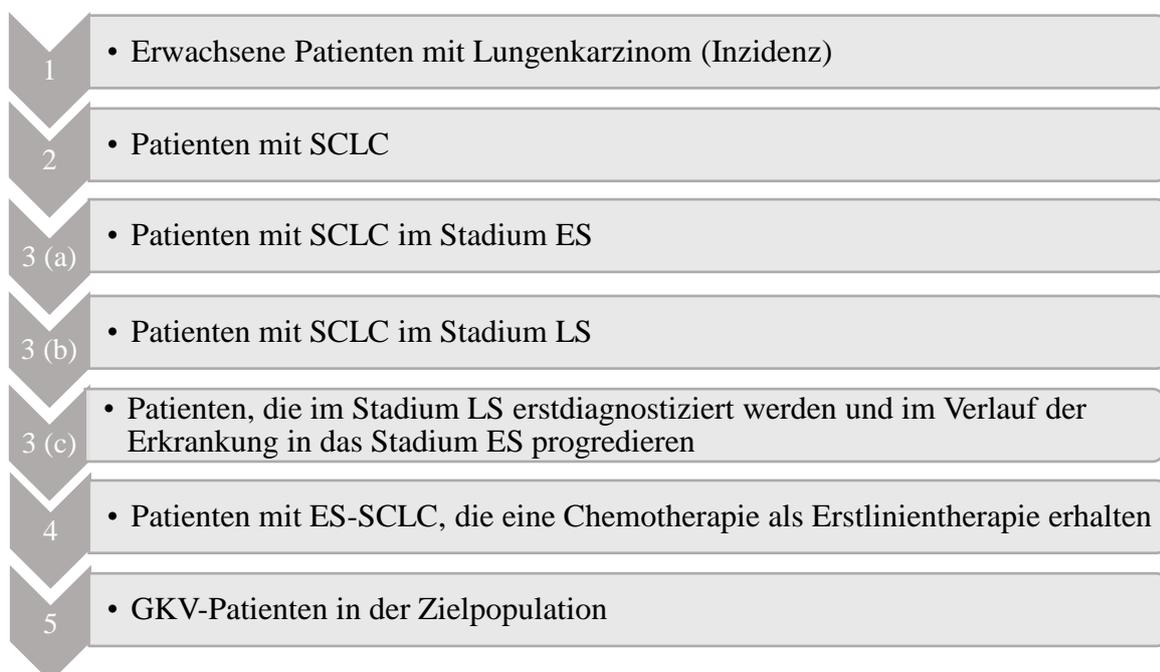


Abbildung 7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

1. Patienten mit Lungenkarzinom (Inzidenz)

Als Schätzwert für die Berechnung der Zielpopulation wurde die im Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-8) herangezogen. Die ermittelte Anzahl von 62.026 Patienten bildet somit die Basis für die weiteren Berechnungen der Zielpopulation.

Da davon ausgegangen wird, dass Patienten mit ES-SCLC grundsätzlich zeitnah eine Therapie mit Durvalumab beginnen, und aufgrund der geringen Überlebenszeiten, stellt die Berücksichtigung der Inzidenz eine verlässliche Schätzung dar. Patienten, die am Ende des vorangegangenen Jahres noch leben und im aktuellen Jahr eine Therapie erhalten, werden durch diese Herangehensweise jedoch nicht berücksichtigt. Dadurch könnten die Patientenzahlen leicht unterschätzt werden.

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). Aufgrund des hohen durchschnittlichen Erkrankungsalters (siehe Abbildung 5), kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die angegebenen Zahlen zur Inzidenz die erwachsene Population adäquat widerspiegeln.

2. Patienten mit SCLC

Der Anteil der Patienten mit SCLC in Bezug auf alle Patienten mit Lungenkarzinom wurde den aktuellsten Daten der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) entnommen (7). Die ADT-Registeranalyse verfügt über zuverlässige und repräsentative Daten. Es handelt sich dabei um die umfangreichste Auswertung deutscher Krebsregister. Zur Berechnung der Patientenzahlen mit Diagnose SCLC wurde die Analyse von 2018 herangezogen, die den Erhebungszeitraum von 2000-2016 abdeckt. 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 2000-2016. Die herangezogene Datengrundlage der ADT besitzt eine hohe Repräsentativität für ganz Deutschland. Die Auswertung erfasste insgesamt 296.736 neuerkrankte Patienten mit Lungenkarzinom, davon 205.364 Männer und 91.371 Frauen. Patienten mit SCLC machten dabei einen durchschnittlichen Anteil von 15,8% aus. Bei Ausschluss der Lungenkrebsfälle ohne erfasste Histologie betrug der durchschnittliche Anteil 16,8%.

Wie bereits erläutert, wurde um eine Unter- bzw. Überschätzung der spezifischen Anteilswerte möglichst zu vermeiden, für die nachfolgenden Berechnungen jeweils ein Mittelwert gebildet aus den ermittelten Anteilswerten bei Einschluss und Ausschluss der Lungenkrebsfälle ohne erfasste Histologie aus der Grundgesamtheit.

Ausgehend von der geschätzten Jahresinzidenz an Patienten mit Lungenkarzinom (62.026 Patienten, siehe oben) ergeben sich unter der Annahme eines durchschnittlichen Anteils von 16,3% insgesamt 10.110 Patienten mit SCLC für das Jahr 2020.

Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne wurden zusätzlich Analysen des RKI herangezogen, die Werte in einer vergleichbaren Größenordnung zeigen. 2013 machte das SCLC bei Männern 13% und bei Frauen 16% aller Lungenkrebsfälle in Deutschland aus. Bei Ausschluss der Lungenkrebsfälle ohne erfasste Histologie lag der Anteil bei 20% (Frauen) bzw. 17% (Männer) (14). Unter der Annahme eines durchschnittlichen Anteils von 16,5% ergeben sich insgesamt 10.234 Patienten mit SCLC für das Jahr 2020.

3 (a). Anzahl an Patienten mit SCLC im Stadium ES

Durvalumab ist zugelassen für die Behandlung des SCLC im Stadium ES. Über viele Jahrzehnte wurde die von der VALG entwickelte Unterteilung in Limited und Extensive Stage verwendet (siehe Abschnitt 3.2.1). Diese Einteilung orientiert sich in erster Linie daran, ob eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann oder nicht. Zur Vereinheitlichung der Stadienfestlegung und aufgrund der genaueren prognostischen Aussagekraft wird heute auch für das SCLC die differenzierte Klassifikation auf der Basis der TNM und der UICC Kriterien empfohlen. Dieses Staging erlaubt eine einheitliche Definition der Tumorausbreitung für alle Lungenkarzinome, es wurde aber primär für NSCLC entwickelt und validiert. Für das SCLC liegen außer weniger operativer Behandlungsserien keine prospektiven Studien vor, die auf der Grundlage des TNM-Systems durchgeführt und analysiert wurden. Für klinische Belange ist die Einteilung in Limited und Extensive Stage daher nach wie vor ausreichend, da nahezu alle bisher publizierten Daten auf dieser Unterscheidung basieren und die Therapieempfehlungen sich weiterhin an dieser orientieren (1, 6, 22).

Die Zuordnung der TNM-Merkmale zur Klassifikation VALG definiert das Vorhandensein von Metastasen (Stadium IV [jedes T, jedes N, M1 a/b]) als Extensive Stage (siehe Tabelle 3-4). Dieser Definition folgen auch die European Society for Medical Oncology (ESMO) und die DGHO. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hingegen schließt auch T3-T4 mit mehreren Lungenknoten, die zu umfangreich sind oder ein Tumor- oder Knotenvolumen aufweisen, das zu groß ist, um in einem tolerierbaren Bestrahlungsplan enthalten zu sein, ein.

Bei der Herleitung der Zielpopulation wird der Einteilung der nationalen Therapie-Leitlinien gefolgt und es werden Patienten im UICC-Stadium IV betrachtet. Der Anteil der Patienten mit ES-SCLC in Bezug auf alle Patienten mit Lungenkarzinom wurde der Analyse der ADT aus dem Jahr 2016 entnommen, die den Erhebungszeitraum von 2008-2012 abdeckt. Diese Auswertungen der ADT zum Lungenkarzinom basieren auf Informationen von 31 klinischen Registern aus 11 Bundesländern (Stand: Februar 2016) und mehr als 210.000 Datensätzen aus den Jahren 2000-2014. Die Auswertung erfasste insgesamt 32.801 Patienten mit SCLC, davon 22.811 Männer und 9.990 Frauen. Unter Einbezug der Patienten mit unbekanntem/undefiniertem Stadium (3.966 Männer und 1.929 Frauen, 5.895 Patienten insgesamt) machten Patienten mit ES-SCLC davon 58,6% aus (19.451 Patienten insgesamt, davon 13.771 Männer und 5.680 Frauen). Bei Ausschluss der Patienten mit

unbekanntem/undefiniertem Stadium lag der Anteilswert bei 71,8%, der durchschnittliche Anteilswert betrug somit 65,2% (32). Diese Angabe der ADT bezieht sich nur auf Patienten im UICC-Stadium IV und erfasst nicht diejenigen Patienten, die sich bei Diagnose im weit fortgeschrittenen UICC-Stadium III befinden und vom NCCN dem ES-SCLC zugeordnet werden würden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es durch die Vernachlässigung dieser Patienten zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen kommt.

Alternativ zu den Daten der ADT können Daten einer ebenfalls repräsentativen Registerstudie der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) zur Ableitung einer Ober- und Untergrenze herangezogen werden. Diese Analyse beruht auf Daten aus 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und erfasste 132.612 Patienten, die im Zeitraum von 2002-2010 die Diagnose Lungenkarzinom erhielten (33). Bei Einschluss von Patienten mit unbekanntem/undefiniertem Stadium (47,0% bei Frauen und 43,5% bei Männern) betrug der durchschnittliche Anteil der SCLC-Patienten im Stadium ES gemäß dieser Quelle 38,8% (40,9% bei Frauen und 36,6% bei Männern). Ein Ausschluss der Patienten mit unbekanntem/undefiniertem Stadium führte zu einem Anteilswert von 70,8% (bei Männern 72,4% und bei Frauen 69,1%). Der durchschnittliche Anteilswert betrug 54,8%.

Bezogen auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl an 10.110-10.234 Patienten mit SCLC ergeben sich als Ober- und Untergrenze 5.540-6.673 Patienten mit ES-SCLC für das Jahr 2020.

3 (b). Anzahl an Patienten mit SCLC im Stadium LS

Ausgehend von den bereits in Schritt 3 (a) herangezogenen Analysen der ADT (32) sowie der Daten der Registerstudie GEKID (33) befinden sich 34,8% bzw. 45,3% der Patienten bei Erstdiagnose im Stadium LS, daraus ergeben sich insgesamt 1.928-3.023 Patienten mit LS-SCLC für das Jahr 2020.

3 (c). Anzahl an Patienten, die im Stadium LS erstdiagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium ES progredieren

Angaben zur Anzahl an Patienten im Stadium LS, die im Verlauf ihrer Erkrankung ein Fortschreiten in das Stadium ES erfahren, finden sich in Veröffentlichungen 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. Gemäß den Angaben des TRM trat bei 34,3% der SCLC-Patienten, die im LS-Stadium diagnostiziert wurden, bereits nach einem Jahr ein Rezidiv in Form von Metastasen auf. Nach 5 Jahren waren es bereits 53,2% der Patienten (34). Die Überlebenseaussichten von Patienten mit SCLC sind nach wie vor schlecht und es gibt nur wenige Patienten, die nach mehr als 5 Jahren noch am Leben sind (14). Laut TRM entwickelten 54,0% der Patienten mit SCLC im Stadium LS bei Diagnosestellung zum maximal verfügbaren Zeitraum nach 12 Jahren Fernmetastasen als erstes Progressionsereignis. Bezogen auf die geschätzte Inzidenz von 1.928-3.023 SCLC Patienten im Stadium LS ergeben sich mit einer Progressionsrate von 54% für das Jahr 2020 1.041-1.632 Patienten mit LS-SCLC, die im Verlauf ihrer Erkrankung ins Stadium ES fortschreiten. Aufgrund des relativ hohen Anteils an Patienten mit nicht spezifizierter

Progressionsform (46,9% nach 11 Jahren) sowie einer möglichen Untererfassung der Häufigkeit der Ereignisse kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es hier zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen kommt.

Der Anteil an Patienten, die einen Progress ins Stadium ES erleiden (1.041-1.632 Patienten) wird zur hergeleiteten Anzahl an Patienten mit Erstdiagnose ES-SCLC (5.540-6.673 Patienten) hinzugerechnet. Für das Jahr 2020 ergeben sich somit insgesamt 6.582-8.305 Patienten mit SCLC im Stadium ES.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass es hier zu einer Überschätzung der tatsächlichen Zahlen kommt, da nicht alle LS-SCLC Patienten, die ins Stadium ES fortschreiten auch für eine Etoposid und platinbasierte Chemotherapie als Folgetherapie geeignet sind. Patienten mit SCLC, unabhängig vom Stadium bei Erstdiagnose, werden in der Regel mit Etoposid und platinbasierter Chemotherapie behandelt. Bei Fortschreiten der Krankheit richtet sich die Auswahl des nachfolgenden Therapieregimes nach der Vortherapie und dem Zeitpunkt des erneuten Progresses bzw. der therapiefreien Zeit. Prognostisch ist beim SCLC das refraktäre vom sensiblen Rezidiv zu differenzieren. Gemäß Leitlinien wird eine Reinduktion mit dem primär erfolgreichen Schema (Etoposid und platinbasierte Chemotherapie) nur bei Vorliegen eines platinsensitiven Tumors mit Progress nach vorheriger Therapiefreiheit empfohlen (1).

4. Anzahl an Patienten mit ES-SCLC, die eine Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten

Aufgrund des schnellen Wachstums des Tumors und der damit verbundenen schlechten Prognose für Patienten mit ES-SCLC ohne Therapie (mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung 2-4 Monate), kann davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Mehrheit an Patienten eine Erstlinientherapie erhält. Die Entscheidung darüber, ob und welche Therapie eingeleitet wird, hängt jedoch vor allem vom Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung ab.

Durch einen reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbiditäten werden die Therapieoptionen bei Patienten mit Lungenkarzinom eingeschränkt. Wirksamste Behandlungsform beim kleinzelligen Lungenkarzinom, sowohl im Stadium LS als auch ES, ist die Chemotherapie (1).

Für die Berechnung des Anteils an Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, wird auf Auswertungen der prospektiven deutschen klinischen Kohortenstudie TLK (Tumour Registry Lung Cancer) zurückgegriffen. Eingeschlossen in die deskriptive Analyse wurden Daten von Patienten aus 87 deutschen Zentren mit einer Erstdiagnose von ES-SCLC zwischen Februar 2010 und Dezember 2013. Die Auswertung erfolgte bezüglich systemischer Erst-, Zweit- und Drittlinienbehandlung, Anzahl der Behandlungslinien und Ergebnisparameter. Im Zeitraum von 2010-2013 wurden insgesamt 432 ES-SCLC Patienten erfasst, die eine Erstlinien-Systemtherapie erhielten. 403 Patienten bekamen eine platinbasierte Chemotherapie (93,3%). Eine Kombination mit Etoposid erhielten 373 Patienten (86,3%), davon beinhaltete die Therapie bei 10% der Patienten zusätzlich eine dritte Substanz (zumeist Vincristin). Eine Erstlinientherapie bestehend aus Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid bekamen folglich 76,3% der Patienten (35).

Ergänzend zu den Daten der Kohortenstudie TLK können Daten der Thoraxklinik Heidelberg zur Ableitung des Anteils an Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie erhalten, herangezogen werden. Vornehmliches Ziel der Studie war die Beschreibung der Behandlung von Patienten mit SCLC unter realen Alltagsbedingungen. Die retrospektive Analyse erfolgte anhand von Daten der großen, konsekutiven, allumfassenden Kohorte der Thoraxklinik Heidelberg und schloss alle neu diagnostizierten SCLC Patienten ein, die im Zeitraum von 2010-2017 in der Klinik behandelt wurden. Patienten mit Erstdiagnose LS-SCLC und ES-SCLC wurden in der Analyse separat betrachtet und deren Anzahl und systemische Erstlinienbehandlung dokumentiert. Darüber hinaus wurden Anzahl und Behandlung von Patienten betrachtet, die im Stadium LS erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium ES einen Progress erfuhren.

Im Zeitraum von 2010-2017 wurden insgesamt 1.189 Patienten mit SCLC erfasst, davon befanden sich 755 Patienten (63%) bei Erstdiagnose im Stadium ES. Von diesen erhielten 496 Patienten eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie. 434 Patienten wurden im Stadium LS (37%) diagnostiziert, davon wiesen 357 Patienten ein vollständiges Follow-up auf, 77 Patienten hatten kein vollständiges Follow-up. Ein Fortschreiten der Erkrankung vom Stadium LS in das Stadium ES wurde bei 286 LS-SCLC Patienten mit vollständigem Follow-up dokumentiert, von denen 38 Patienten eine Erstlinientherapie bestehend aus Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid erhielten. Um eine Vernachlässigung der Patientenzahlen der progredienten Patienten ohne vollständiges Follow-up zu vermeiden, werden diese bei der nachfolgenden Berechnung berücksichtigt. Unter der Annahme, dass die Anteile der progredienten Patienten mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie denen der Patienten mit Follow-up entsprechen (80% der Patienten wiesen einen Progress auf und 13% davon erhielten eine platinbasierte-Chemotherapie als Erstlinientherapie), erhielten 8 Patienten mit Progress diese Therapie. Insgesamt bekamen somit 542 Patienten (496 Patienten mit ES-SCLC Erstdiagnose, 38 Patienten mit Progress und Follow-up, 8 Patienten mit Progress ohne Follow-up) eine Erstlinientherapie bestehend aus Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid. Für die Gesamtzahl von 1103 Patienten mit ES-SCLC in der Studie (755 Patienten mit ES-SCLC Erstdiagnose, 286 Patienten mit Progress und Follow-up, 62 Patienten mit Progress ohne Follow-up) ergibt sich so ein Anteil von 49,2% (36).

Bezogen auf die in Schritt 3c ermittelte Anzahl an 6.582-8.305 Patienten mit SCLC im Stadium ES ergeben sich mit einem Anteil von 49,2% als Untergrenze und einem Anteil von 76,3% als Obergrenze 3.238-6.337 Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als erste Therapie erhalten.

5. GKV-Zielpopulation

Zur Schätzung der Anzahl der GKV-Zielpopulation wird von einem Anteil von 87,6% der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Annahme basiert auf der vom statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahl von 83.356.000 (Variante 6, G1-L2-W2) für das Jahr 2020 (31) und der Zahl von 73.053.000 GKV-Versicherten im Jahr 2020

(37). Ausgehend von der Anzahl an ES-SCLC Patienten (3.238-6.337), die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie erhalten, und dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung ergibt sich die GKV-Zielpopulation von geschätzten 2.837-5.551 Patienten.

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 2.837-5.551 GKV-Patienten.

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

Population	Anteil in % ^b		Anzahl Patienten ^a		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
1. Erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom			62.026	62.026	Eigene Berechnung (siehe Tabelle 3-8)
2. Patienten mit SCLC	16,3	16,5	10.110	10.234	(7, 14)
3a. Patienten mit SCLC im Stadium ES	54,8	65,2	5.540	6.673	(32, 33)
3b. Patienten mit SCLC im Stadium LS	34,8	45,3	1.928	3.023	(32, 33)
3c. Patienten, die im Stadium LS erstdiagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium ES progredieren	54,0	54,0	1.041	1.632	(34)
3a.+c. Patienten mit ES-SCLC gesamt			6.582	8.305	
4. Patienten mit ES-SCLC, die eine EP-Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten	49,2	76,3	3.238	6.337	(35, 36)

Population	Anteil in % ^b		Anzahl Patienten ^a		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
5. GKV-Zielpopulation	87,6	87,6	2.837	5.551	(31, 37)

a: Selbst berechneter Wert; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

b: Der Wert wurde direkt der Publikation entnommen oder anhand von Werten aus der Publikation ermittelt. Dargestellt ist der Durchschnittswert gebildet aus den ermittelten Anteilswerten bei Einschluss und Ausschluss der Lungenkrebsfälle ohne erfasste Histologie bzw. Stadium aus der Grundgesamtheit.

ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (38)

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 in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Beträchtlich	2.837-5.551

ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

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 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

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

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten des ZfKD im RKI zurückgegriffen. Für den Anteil an Patienten mit SCLC bzw. ES-SCLC wurden Daten des Tumorregisters der ADT sowie einer Registerstudie der GEKID verwendet. Zur Bestimmung des Anteils an Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, wurden Daten der prospektiven deutschen klinischen Kohortenstudie TLK (Tumour Registry Lung Cancer) sowie der Thoraxklinik Heidelberg herangezogen. Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes entnommen.

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. Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.07.2020]
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 20.08.2020]
3. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-48.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, alterstandardisiert) für das Jahr 2018. 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. [Zugriff am: 20.8.2020]
5. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 31.01.2020]
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 20.11.2019]
7. Blum T, Barlag H, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2018. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTgvTHVuZ2VfUUtfRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm. [Zugriff am: 20.11.2019]
8. Huber R, Tufman A. Update in small cell lung cancer management. Breathe. 2012;8.
9. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. Am J Clin Pathol. 1982;77(2):123-36.
10. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Deutsches Arzteblatt international. 2011;108(31-32):525-31.
11. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 30.01.2020]
12. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 09.08.2018]

13. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605-44.
14. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe.* 2017;23:334–9.
15. Tumorzentrum München RMH. Tumoren der Lunge und des Mediastinums - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2020.
16. Koinis F, Kotsakis A, Georgoulas V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(1):39-50.
17. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
18. 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.
19. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *The oncologist.* 2012;17(6):756-65.
20. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838-54.
21. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, Witte B, Beasley MB, Chung JH, et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):334-46.
22. 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.
23. Thatcher N, Heighway J. Maintenance and consolidation therapy in patients with unresectable stage III/IV non-small cell lung cancer. *The oncologist.* 2010;15(10):1034-42.
24. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.
25. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(9):549-61.
26. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2018;379(23):2220-9.
27. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2002;346(2):85-91.
28. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019.
29. Hagemann R, Hess V, Zippelius A, Rothschild SI. Second-Line Therapy of Small-Cell Lung Cancer: Topotecan Compared to a Combination Treatment with Adriamycin, Cyclophosphamide And Vincristine (ACO) - a Single Center Experience. *J Cancer.* 2015;6(11):1148-54.

30. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung in Abschnitt 3.2. 2020.
31. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 02.06.2020]
32. Blum T, Barlag H. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. : Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/6_boqk_2016/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTYvTHVuZ2VCYXJsYWdCbHVtX0ZhY2h2b3J0cmFnXzIwMTYwMjIzX0ZpbmFsX2tvcnIucGRm. [Zugriff am: 20.08.2020]
33. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung cancer*. 2015;90(3):528-33.
34. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Kleinzell.BC, Survival. 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 22.08.2020]
35. Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U, Dille S, Binninger A, Spring L, et al. Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line - Results from the prospective German TLK cohort study. *Lung cancer*. 2019;130:216-25.
36. Christopoulos P, Bozorgmehr F, Thomas M. Retrospective Real-World Analysis of Small-Cell Lung-Cancer Management - Interim Report of the Study. 2020.
37. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf. [Zugriff am: 20.8.2020]
38. AstraZeneca GmbH. Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Therapieabbrüche sind in den 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Durvalumab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 1.500 mg ^a wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben anschließend 1.500 mg ^a 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie	<u>Durvalumab:</u> 4 Zyklen à 3 Wochen + 10 Zyklen à 4 Wochen ^b	<u>Durvalumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> AUC 5-6 wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab)	<u>Carboplatin:</u> 4 Zyklen à 3 Wochen	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Carboplatin)	<u>Etoposid:</u> 4 Zyklen à 3 Wochen	<u>Etoposid:</u> 3 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Durvalumab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 1.500 mg ^a wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben anschließend 1.500 mg ^a 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie	<u>Durvalumab:</u> 4 Zyklen à 3 Wochen + 10 Zyklen à 4 Wochen ^b	<u>Durvalumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 75-80 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab)	<u>Cisplatin:</u> 4 Zyklen à 3 Wochen	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Cisplatin)	<u>Etoposid:</u> 4 Zyklen à 3 Wochen	<u>Etoposid:</u> 3 Tage je Zyklus
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Carboplatin:</u> AUC 5-6 wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	<u>Carboplatin:</u> 17,4 Zyklen à 3 Wochen ^b	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Carboplatin)	<u>Etoposid:</u> 17,4 Zyklen à 3 Wochen ^b	<u>Etoposid:</u> 3 Tage je Zyklus

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)
Cisplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Cisplatin:</u> 75-80 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	<u>Cisplatin:</u> 17,4 Zyklen à 3 Wochen ^b	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Cisplatin)	<u>Etoposid:</u> 17,4 Zyklen à 3 Wochen ^b	<u>Etoposid:</u> 3 Tage je Zyklus
<p>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.</p> <p>a: Patienten mit einem Körpergewicht von ≤30 kg erhalten eine gewichtsbasierte Dosierung (20 mg/kg).</p> <p>b: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>AUC: Area Under the Curve; ES: Fortgeschrittenes Stadium; KOF: Körperoberfläche; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>Quelle: (1)</p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin in der Erstlinienbehandlung für Erwachsene mit ES-SCLC angezeigt. Die empfohlene Dosis von Durvalumab beträgt 1.500 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen und nach vier Zyklen alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität (2). Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt in einer Dosierung von AUC (Area Under the Curve) 5-6 einmal als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle drei Wochen für vier Zyklen (3). Die Dosis für Cisplatin beträgt 75-80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten einmal alle drei Wochen für vier Zyklen gegeben. Sie entspricht damit der Dosierungsempfehlung der Fachinformation, die indikationsübergreifend für eine Kombinationstherapie eine übliche Dosis von ≥20 mg/m², einmal alle drei bis vier Wochen benennt (4). Carbo-/Cisplatin soll nach der Gabe von Durvalumab verabreicht werden. Etoposid wird in einer Dosierung von 80-100 mg/m² KOF an drei aufeinanderfolgenden Tagen für vier Zyklen à drei Wochen als

intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht und entspricht damit den Vorgaben der Fachinformation, die ereignisabhängige Dosierungsanpassungen vorsieht. Etoposid soll im Anschluss an Carbo-/Cisplatin verabreicht werden (5).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carbo-/Cisplatin und Etoposid

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt in einer Dosierung von AUC 5-6 einmal als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle drei Wochen (3). Die Dosis für Cisplatin beträgt 75-80 mg/m² KOF und wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten einmal alle drei Wochen gegeben. Sie entspricht damit der Dosierungsempfehlung der Fachinformation, die indikationsübergreifend für eine Kombinationstherapie eine übliche Dosis von ≥ 20 mg/m², einmal alle drei bis vier Wochen benennt (4). Etoposid wird in einer Dosierung von 80-100 mg/m² KOF an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht und entspricht damit den Vorgaben der Fachinformation, die ereignisabhängige Dosierungsanpassungen vorsieht. Etoposid soll im Anschluss an Carbo-/Cisplatin verabreicht werden (5). Da in den Fachinformationen von Carbo-/Cisplatin und Etoposid keine Angaben zur Dauer der Behandlung angegeben sind, wird bei den dargestellten Berechnungen von einer Behandlungsdauer von einem Jahr ausgegangen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer kürzer sein kann (3-5).

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 in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Durvalumab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 1.500 mg ^a wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben anschließend 1.500 mg ^a 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie	<u>Durvalumab:</u> 14 ^b
		<u>Carboplatin:</u> AUC 5-6 wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab)	<u>Carboplatin:</u> 4
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Carboplatin)	<u>Etoposid:</u> 12
Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Durvalumab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 1.500 mg ^a wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben anschließend 1.500 mg ^a 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie	<u>Durvalumab:</u> 14 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Cisplatin:</u> 75-80 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab)	<u>Cisplatin:</u> 4
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Cisplatin)	<u>Etoposid:</u> 12
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Carboplatin:</u> AUC 5-6 wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	<u>Carboplatin:</u> 17,4 ^b
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Carboplatin)	<u>Etoposid:</u> 52,2 ^b
Cisplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Cisplatin:</u> 75-80 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	<u>Cisplatin:</u> 17,4 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Etoposid:</u> 80-100 mg/m ² KOF wird an den Tagen 1, 2 und 3 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Cisplatin)	<u>Etoposid:</u> 52,2 ^b
<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: Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 30 kg erhalten eine gewichtsbasierte Dosierung (20 mg/kg).</p> <p>b: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>AUC: Area Under the Curve; ES: Fortgeschrittenes Stadium; KOF: Körperoberfläche; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>Quelle: (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 Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Durvalumab:</u> 14 ^a	<u>Durvalumab:</u> 1.500mg 3 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg	<u>Durvalumab:</u> 14 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg, Gesamtverbrauch: 42 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg Durvalumab Jahresverbrauch: 21.000 mg
		<u>Carboplatin:</u> 4	<u>Carboplatin:</u> AUC 5 (697 mg) 1 Durchstechflasche à 600 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg	<u>Carboplatin:</u> 4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 600 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg), Gesamtverbrauch: 4 Durchstechflaschen à 600 mg plus 4 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresverbrauch: 3.000 mg
			AUC 6 (837 mg) 2 Durchstechflaschen à 450 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 450 mg, Gesamtverbrauch: 8 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 3.600 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 3.000-3.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Etoposid:</u> 12	<u>Etoposid:</u> 80 mg/m ² KOF (152 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	<u>Etoposid:</u> 4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg
			100 mg/m ² KOF (190 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 2.400 mg
Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Durvalumab:</u> 14 ^a	<u>Durvalumab:</u> 1.500mg; 3 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg	<u>Durvalumab:</u> 14 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg, Gesamtverbrauch: 42 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg Durvalumab Jahresverbrauch: 21.000 mg
		<u>Cisplatin:</u> 4	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF (143 mg) 3 Durchstechflaschen à 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			80 mg/m ² KOF (152 mg) 3 Durchstechflaschen à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 10 mg	4 Zyklen x (3 Durchstechflaschen à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 10 mg), Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 50 mg plus 4 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresverbrauch: 640 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 600-640 mg
		<u>Etoposid:</u> 12	<u>Etoposid:</u> 80 mg/m ² KOF (152 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	<u>Etoposid:</u> 4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg
			100 mg/m ² KOF (190 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 2.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Carboplatin:</u> 17,4 ^a	<u>Carboplatin:</u> AUC 5 (697 mg) 1 Durchstechflasche à 600 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 600 mg plus 1 Durchstechflasche à 150 mg), Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 600 mg plus 17,4 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresverbrauch: 13.050 mg
			AUC 6 (837 mg) 2 Durchstechflaschen à 450 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 450 mg, Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 15.660 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 13.050-15.660 mg
		<u>Etoposid:</u> 52,2 ^a	<u>Etoposid:</u> 80 mg/m ² KOF (152 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	<u>Etoposid:</u> 17,4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			100 mg/m ² KOF (190 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	17,4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 10.440 mg
Cisplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<u>Cisplatin:</u> 17,4 ^a	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF (143 mg) 3 Durchstechflaschen à 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 2.610 mg
			80 mg/m ² KOF (152 mg) 3 Durchstechflaschen à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 10 mg	17,4 Zyklen x (3 Durchstechflaschen à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 10 mg), Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 50 mg plus 17,4 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresverbrauch: 2.784 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 2.610-2.784 mg
		<u>Etoposid:</u> 52,2 ^a	<u>Etoposid:</u> 80 mg/m ² KOF (152 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	<u>Etoposid:</u> 17,4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			100 mg/m ² KOF (190 mg) 1 Durchstechflasche à 200 mg	17,4 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg Gesamt-Jahresverbrauch: 10.440 mg
<p>a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. AUC: Area Under the Curve; ES: Fortgeschrittenes Stadium; KOF: Körperoberfläche; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (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).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois (6):

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Laut Mikrozensus 2017 liegt die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau in Deutschland bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird für Frauen 68,7 kg und für Männern 85,0 kg genannt (7).

Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,90 m² für Frauen und Männer insgesamt, mit der sich der Jahresverbrauch ermitteln lässt.

Bei Dosierungen über die AUC erfolgt die Berechnung anhand der Calvert Formel (Carboplatin AUC Dosing [Calvert]).

$$\text{Dosis} = \text{Ziel-AUC} \times (\text{glomeruläre Filtrationsrate} + 25)$$

Über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt sich die Nierenfunktion grob abschätzen und wird anhand folgender Formel berechnet (8):

$$\text{GFR} = \text{Geschlecht} \times ([140 - \text{Alter}] / \text{Serumkreatinin}) \times (\text{Gewicht} / 72)$$

Für Frauen wird die Variable „Geschlecht“ durch den Faktor 0,85 ersetzt, für Männer durch den Faktor 1. Laut Statistischem Bundesamt betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2019 45,8 Jahre für Frauen und 43,2 Jahre für Männer (9). Für den Laborparameter Serumkreatinin wird der Referenzbereich für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl und für Männer mit 0,6-1,2 mg/dl angegeben (8). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen sowie 0,90 mg/dl für Männer. Für das durchschnittliche Körpergewicht werden auch für diese Berechnung die Daten des Mikrozensus 2017 herangezogen (Frauen 68,7 kg und Männer 85,0 kg) (7).

Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche GFR von 101,9 ml/min für Frauen und von 127,0 ml/min für Männer, mit der sich der Jahresverbrauch ermitteln lässt.

Anmerkungen

Durvalumab

Die Gabe von Durvalumab in einer Dosierung von 1.500 mg erfolgt als intravenöse Infusion zunächst parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen über 60 Minuten (vor der Gabe der Chemotherapeutika, aber am selben Tag). Anschließend wird Durvalumab in derselben Dosierung einmal alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität gegeben (2).

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr bei Berücksichtigung von 14 Behandlungszyklen somit 21.000 mg.

Carboplatin

Die Gabe von Carboplatin erfolgt in einer Dosierung von AUC 5-6 als intravenöse Infusion über 60 Minuten einmal alle drei Wochen (in Kombination mit Durvalumab für max. vier Zyklen) im Anschluss an die Gabe von Durvalumab (3).

Als Verbrauch ergibt sich für die Kombination mit Durvalumab 3.000-3.600 mg pro Jahr. Ohne Durvalumab ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 13.050-15.660 mg.

Cisplatin

Die Gabe von Cisplatin erfolgt in einer Dosierung von 75-80 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten einmal alle drei Wochen (in Kombination mit Durvalumab für max. vier Zyklen) im Anschluss an die Gabe von Durvalumab (4).

Als Verbrauch ergibt sich für die Kombination mit Durvalumab 600-640 mg pro Jahr. Ohne Durvalumab ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 2.610-2.784 mg.

Etoposid

Die Gabe von Etoposid erfolgt in einer Dosierung von 80-100 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten an drei aufeinanderfolgenden Tagen (in Kombination mit Durvalumab für max. vier Zyklen) alle drei Wochen (5). Die Infusion erfolgt im Anschluss an die Gabe von Carbo- oder Cisplatin.

Als Verbrauch ergibt sich für die Kombination mit Durvalumab 2.400 mg pro Jahr. Ohne Durvalumab ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 10.440 mg.

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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Durvalumab		
IMFINZI® 120 mg	593,12 €	558,27 € (33,08 € ^a ; 1,77 € ^b)
IMFINZI® 500 mg	2.408,35 €	2.268,76 € (137,82 € ^a ; 1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Etoposid		
Etoposid HEXAL® 50 mg	27,74 €	25,14 € (0,83 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 100 mg	45,11 €	41,67 € (1,67 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 200 mg	79,56 €	74,44 € (3,35 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 400 mg	148,45 €	139,98 € (6,70 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 1.000 mg	355,09 €	336,56 € (16,76 € ^a ; 1,77 € ^b)
Carboplatin		
CARBOPLATIN Kabi 50 mg	33,51 €	30,63 € (1,11 € ^a ; 1,77 € ^b)
CARBOPLATIN Kabi 150 mg	80,70 €	75,53 € (3,40 € ^a ; 1,77 € ^b)
CARBOPLATIN Kabi 450 mg	222,22 €	210,16 € (10,29 € ^a ; 1,77 € ^b)
CARBOPLATIN Kabi 600 mg	292,99 €	277,48 € (13,74 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin		
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg	17,55 €	15,45 € (0,33 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg	46,26 €	42,76 € (1,73 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 5 x 50 mg	190,08 €	179,58 € (8,73 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 x 50 mg	370,02 €	350,76 € (17,49 € ^a ; 1,77 € ^b)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapien</i>		
Etoposid		
Etoposid HEXAL® 50 mg	27,74 €	25,14 € (0,83 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 100 mg	45,11 €	41,67 € (1,67 € ^a ; 1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Etoposid HEXAL® 200 mg	79,56 €	74,44 € (3,35 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 400 mg	148,45 €	139,98 € (6,70 € ^a ; 1,77 € ^b)
Etoposid HEXAL® 1.000 mg	355,09 €	336,56 € (16,76 € ^a ; 1,77 € ^b)
Carboplatin		
CARBOPLATIN Kabi 50 mg	33,51 €	30,63 € (1,11 € ^a ; 1,77 € ^b)
CARBOPLATIN Kabi 150 mg	80,70 €	75,53 € (3,40 € ^a ; 1,77 € ^b)
CARBOPLATIN Kabi 450 mg	222,22 €	210,16 € (10,29 € ^a ; 1,77 € ^b)
CARBOPLATIN Kabi 600 mg	292,99 €	277,48 € (13,74 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin		
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg	17,55 €	15,45 € (0,33 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg	46,26 €	42,76 € (1,73 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 5 x 50 mg	190,08 €	179,58 € (8,73 € ^a ; 1,77 € ^b)
Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 x 50 mg	370,02 €	350,76 € (17,49 € ^a ; 1,77 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der Mehrwertsteuer (MwSt.)-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigefügten Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (1)		

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 01. Juli 2020.

Zur Ermittlung der Kosten wurden 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.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige/sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	14
Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1	4
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1	4
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	1	4
		Prä- und Posthydratation	1	4
Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	3	12

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1	17,4 ^a
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1	17,4 ^a
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	1	17,4 ^a
		Prä- und Posthydratation	1	17,4 ^a
Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	3	52,2 ^a
a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (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.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT 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 die ärztlichen Behandlungskosten, ärztlichen Honorarleistungen, anfallenden Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) nicht in die Kostenberechnung aufgenommen.

Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 71 € bzw. 81 € berechnet (10). Entsprechend den Fachinformationen werden

sowohl Durvalumab als auch Carbo-/Cisplatin und Etoposid als Infusion verabreicht, sodass Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen (2-5).

Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist gemäß Fachinformation für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen, um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern. Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 0,5-2,0 Litern/m² KOF einer isotonischen Natriumchloridlösung (0,9%) als Infusion über einen Zeitraum von mindestens zwei bis drei Stunden durchzuführen. Nach der Anwendung von Cisplatin ist für die folgenden sechs bis 24 Stunden für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit 2-3 Litern/m² KOF einer Lösung aus 0,9% Natriumchlorid und 5% Glucose im Verhältnis 1:1,5 vorgesehen (4).

Zudem ist gemäß Fachinformation von Cisplatin eine forcierte Diurese notwendig, wenn die Dosierung über 60 mg/m² KOF liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 40 ml/m² (=8 g/m² KOF) einer 20%-igen D-Mannitol-Lösung unmittelbar vor der ersten Gabe der Cisplatin-Lösung herbeigeführt. Erst wenn eine minimale Diurese von 250 ml innerhalb 30 Minuten sichergestellt ist, darf mit der Infusion der Cisplatin-Lösung begonnen werden (4).

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81,00 €
Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	8,86 €
Prä- und Posthydratation	15,74 €-31,48 €
Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der Mehrwertsteuer (MwSt.)-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigefügten Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (1)	

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

Die Angaben in der Tabelle 3-17 beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2020) und der aktuellen Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen (10)

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen/sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	994,00 €
Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	324,00 €
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	324,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	35,32 €
		Prä- und Posthydratation	62,96 €-125,92 €
Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	972,00 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.409,40 € ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen/sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Cisplatin	fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.409,40 € ^a
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	154,08 € ^a
		Prä- und Posthydratation	273,88 €-547,75 € ^a
Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	4.228,20 € ^a
<p>a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (1)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	97.593,24 € (95.287,92 € + 1.412,04 € + 893,28 €) - 97.862,48 € (95.287,92 € + 1.681,28 € + 893,28 €)	-	2.290,00 € (994,00 € + 324,00 € + 972,00 €)	99.883,24 €- 100.152,48 €
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	96.602,11 € (95.287,92 € + 420,91 € + 893,28 €) - 96.663,91 € (95.287,92 € + 482,71 € + 893,28 €)	98,38 € (62,96 € + 35,42 €) - 161,34 € (125,92 € + 35,42 €)	2.290,00 € (994,00 € + 324,00 € + 972,00 €)	98.990,49 €- 99.115,25 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	10.028,14 € (6.142,37 € + 3.885,77 €) - 11.199,34 € (7.313,57 € + 3.885,77 €)	-	5.637,60 (1.409,40 € + 4.228,20 €)	15.665,74 €- 16.836,94 €
Etoposid und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	5.716,74 € (1.830,97 € + 3.885,77 €) - 5.985,57 € (2.099,80 € + 3.885,77 €)	427,95 € (273,88 € + 154,08 €) - 701,83 € (547,75 € + 154,08 €)	5.637,60 (1.409,40 € + 4.228,20 €)	11.782,29 €- 12.324,99 €
Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der Mehrwertsteuer (MwSt.)-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigefügten Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen. ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (1)					

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.

Erst in den letzten Jahren wurden Fortschritte in der Therapielandschaft des SCLC gemacht, die über viele Jahre hinweg für Patienten im Stadium ES als Erstlinientherapie lediglich eine Chemotherapie mit Etoposid und Carbo- oder Cisplatin anbot. Mit der Kombination aus Durvalumab und einer Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin steht nun eine neue Therapieoption für erwachsene Patienten mit ES-SCLC zur Verfügung, die über die Chemotherapie hinaus eine Erhaltungstherapie bietet.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit allerdings noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patienten, die für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin 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 (2). 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 CASPIAN haben 11,4% der Patienten im Durvalumab + EP-Arm und 9,8% der Patienten im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4).

Patientenpräferenzen

In der CASPIAN-Studie werden im Vergleich zur zVT bei einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin eine höhere Überlebensrate von 33,2% nach 18 Monaten sowie ein medianes progressionsfreies Überleben

von 5,0 Monaten 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 Kombinationstherapie mit Durvalumab und Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten diese Behandlung 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 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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 GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2020.
2. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.
3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Februar 2020.
4. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand der Information: Dezember 2018.
5. Hexal AG. Fachinformation Etoposid HEXAL®. Stand der Information: Oktober 2019
6. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2017) 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=E6EB855FAC50EB734AF670215014D100.internet742> . [Zugriff am: 20.07.2020]
8. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2018. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>. [Zugriff am: 20.07.2020]
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Durchschnittsalter auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus-jahre.html>. [Zugriff am: 20.07.2020]
10. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf. [Zugriff am: 21.07.2020]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Imfinzi® entnommen (1).

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Imfinzi® als Monotherapie und Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie ist in Tabelle 3-20 dargestellt. Imfinzi® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis von Imfinzi®

Indikation	Empfohlene Imfinzi®-Dosis	Behandlungsdauer
Lokal fortgeschrittenes NSCLC	10 mg/kg alle 2 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder über maximal 12 Monate ^a
ES-SCLC	1.500 mg ^b in Kombination mit Chemotherapie ^{c,d} alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 1.500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität

a: Es wird empfohlen, die Therapie klinisch stabiler Patienten bei ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression fortzuführen, bis sich die Krankheitsprogression bestätigt hat.
b: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosis erhalten, entsprechend Imfinzi® 20 mg/kg in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.
c: Imfinzi® wird vor der Chemotherapie am selben Tag gegeben.
d: Wenn Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, müssen auch die Fachinformationen von Etoposid und von Carboplatin oder Cisplatin für die Dosierungshinweise herangezogen werden.
ES: Fortgeschrittenes Stadium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

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 3-21 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-21: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Imfinzi® und Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung mit Imfinzi®	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte Hepatitis	Grad 2 mit ALT oder AST >3–5-fach ULN und/oder Gesamtbilirubin >1,5–3-fach ULN	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit AST oder ALT >5–≤8-fach ULN oder Gesamtbilirubin >3–≤5-fach ULN		
	Grad 3 mit AST oder ALT >8-fach ULN oder Gesamtbilirubin >5-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
	gleichzeitig ALT oder AST >3-fach ULN und Gesamtbilirubin >2-fach ULN ohne andere Ursache		
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2-4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Symptomatische Behandlung, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung mit Imfinzi [®]	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2-4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz	Grad 2-4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung und einer Hormonersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelter Typ1-Diabetes mellitus	Grad 2-4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Behandlung mit Insulin bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin >1,5-3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit Serumkreatinin >3-fach Baseline oder >3-6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin >6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für >1 Woche	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3		
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2	Dosis aussetzen ^b	Einleitung einer Behandlung mit 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4 oder beliebiger Grad mit positiver Biopsie	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung mit Imfinzi [®]	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infektionen	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Dosis aussetzen	Erwägung einer Anfangsdosierung von 1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^d	
<p>a: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03.</p> <p>b: Wenn trotz der Gabe von Kortikosteroiden innerhalb von 3 bis 5 Tagen keine Verbesserung eintritt, umgehend zusätzliche immunsuppressive Therapie einleiten. Nach Rekonvaleszenz (Grad 0) sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Anschließend kann, basierend auf der klinischen Beurteilung, die Behandlung mit Imfinzi[®] fortgesetzt werden.</p> <p>c: Dauerhaftes Absetzen von Imfinzi[®], wenn sich die Nebenwirkungen nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤Grad 1 verbessern oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.</p> <p>d: Falls bei Myasthenia gravis Anzeichen von Muskelschwäche oder Ateminsuffizienz auftreten, sollte Imfinzi[®] dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: Upper limit of normal (oberer Normwert)</p>			

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 ≤Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 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 ≤Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤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 ≤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 (≥ 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, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels 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 Behandlung mit mindestens 2 Zyklen einer simultanen 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. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, 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***Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis***

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und 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, Hyperthyreose und einschließlich Thyreoiditis sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte 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.

Immunvermittelter 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.

Immunvermittelte 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 (einschließlich Pemphigoid), 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: Myasthenia gravis, Myokarditis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis und Guillain-Barré-Syndrom. 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 den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-Performance-Status ≥ 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 (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; 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.

Die Sicherheit bei gleichzeitiger prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI) und Anwendung von Imfinzi® bei Patienten mit ES-SCLC ist nicht bekannt.

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

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 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. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Chemotherapie wurden im Rahmen der CASPIAN-Studie bewertet und es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Durvalumab keine Auswirkungen auf die PK von Etoposid, Carboplatin oder Cisplatin hatte. Darüber hinaus hatte - basierend auf einer PK-Populationsanalyse - eine gleichzeitige Chemotherapie keine bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Durvalumab.

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 3 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 Trächtigkeitsmodellen 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 3 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® als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 3.006 Patienten mit verschiedenen Tumorarten. Die Anwendung von Imfinzi® erfolgte in der Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen. Die häufigsten (>10%) Nebenwirkungen waren Husten/produktiver Husten (21,5%), Diarrhö (16,3%), Hautausschlag (16,0%), Pyrexie (13,8%), Infektionen der oberen Atemwege (13,5%), Schmerzen im Oberbauch (12,7%), Pruritus (10,8%) und Hypothyreose (10,1%).

Die Sicherheit von Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie basiert auf Daten von 265 Patienten mit SCLC. Die Anwendung von Imfinzi® erfolgte in der Dosierung von 1.500 mg alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von der Anwendung als Monotherapie alle 4 Wochen. Die häufigsten (>20%) Nebenwirkungen waren Neutropenie (48,7%), Anämie (38,5%), Übelkeit (33,6%), Fatigue (32,1%), Alopezie (31,3%), Thrombozytopenie (21,1%) und Leukopenie (20,0%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-22 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im Sicherheitsdatensatz der Monotherapie sowie für Patienten, die im Rahmen der CASPIAN-Studie mit Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. 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 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Imfinzi® als Monotherapie und Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie

	Imfinzi®-Monotherapie			Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie		
	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)		Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	13,5	0,2	Häufig	9,1	0,4
Pneumonie ^{b, c}	Häufig	8,9	3,5	Häufig	5,7	1,9
Orale Candidose	Häufig	2,1	0	Gelegentlich	0,8	0

	Imfinzi®-Monotherapie			Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie		
	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)
Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe ^d	Häufig	1,7	<0,1	Häufig	1,1	0
Influenza	Häufig	1,6	<0,1	Gelegentlich	0,4	0
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
Neutropenie ^e				Sehr häufig	48,7	29,1
Anämie				Sehr häufig	38,5	9,1
Thromozytopenie ^f				Sehr häufig	21,1	6,8
Leukopenie ^g				Sehr häufig	20,0	7,9
Febrile Neutropenie				Häufig	6,4	5,3
Panzytopenie				Häufig	3,0	1,5
Endokrine Erkrankungen						
Hypothyreose ^h	Sehr häufig	10,1	0,2	Häufig	9,4	0
Hyperthyreose ⁱ	Häufig	4,6	0	Häufig	9,8	0
Thyreoiditis ^j	Gelegentlich	0,8	<0,1	Häufig	1,5	0
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,6	<0,1	Häufig	1,1	0
Typ-1-Diabetes mellitus	Selten	<0,1	<0,1	Gelegentlich	0,8	0,8
Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Selten	<0,1	<0,1			
Diabetes insipidus	Selten	<0,1	<0,1			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Verminderter Appetit				Sehr häufig	18,1	0,8
Erkrankungen des Nervensystems						
Myasthenia gravis	Selten ^k	<0,1				
Nichtinfektiöse Enzephalitis ^l	Nicht bekannt					
Meningitis ^m	Selten	<0,1	<0,1			
Guillain-Barré-Syndrom	Nicht bekannt					
Herzerkrankungen						
Myokarditis	Selten	<0,1	<0,1			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Husten/produktiver Husten	Sehr häufig	21,5	0,4	Sehr häufig	14,7	0,8
Pneumonitis ^b	Häufig	3,8	0,9	Häufig	2,6	0,8

	Imfinzi®-Monotherapie			Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie		
	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)
Dysphonie	Häufig	3,1	<0,1	Gelegentlich	0,8	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0,1	Gelegentlich	0,8	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	Sehr häufig	16,3	0,6	Häufig	9,8	1,1
Abdominalschmerzen ⁱ	Sehr häufig	12,7	1,8	Häufig	8,7	0,4
Kolitis ^o	Gelegentlich	0,9	0,3	Gelegentlich	0,8	0
Übelkeit				Sehr häufig	33,6	0,4
Verstopfung				Sehr häufig	16,6	0,8
Erbrechen				Sehr häufig	14,7	0
Stomatitis ^p				Häufig	6,0	0,4
Leber- und Gallenerkrankungen						
Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^q	Häufig	8,1	2,3	Häufig	8,7	1,9
Hepatitis ^{c,r}	Gelegentlich	0,8	0,4	Häufig	1,9	1,1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Hautausschlag ^s	Sehr häufig	16,0	0,6	Häufig	9,4	0
Pruritus ^t	Sehr häufig	10,8	<0,1	Häufig	7,5	0
Nachtschweiß	Häufig	1,6	<0,1	Gelegentlich	0,4	0
Dermatitis	Gelegentlich	0,7	<0,1	Häufig	1,5	0
Alopezie				Sehr häufig	31,3	1,1
Pemphigoid ^u	Selten	<0,1	0			
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Myalgie	Häufig	5,9	<0,1	Häufig	3,4	0
Myositis	Gelegentlich	0,2	<0,1			
Polymyositis	Selten ^v					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	Häufig	3,5	<0,1	Häufig	1,9	0
Dysurie	Häufig	2,31,3	0	Häufig	1,9	0
Nephritis ^w	Gelegentlich	0,40,3	<0,1			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Pyrexie	Sehr häufig	13,8	0,3	Häufig	8,3	0

	Imfinzi®-Monotherapie			Imfinzi® in Kombination mit Chemotherapie		
	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)
Peripheres Ödem ^x	Häufig	9,7	0,3	Häufig	6,4	0,8
Fatigue ^y				Sehr häufig	32,1	3,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Infusionsbezogene Reaktion ^z	Häufig	1,6	0,2	Häufig	1,9	0,4
<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, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, Candida-Pneumonie und Legionellen-Pneumonie.</p> <p>c: einschließlich tödlichen Ausganges.</p> <p>d: umfasst Gingivitis, orale Infektion, Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>e: umfasst Neutropenie und verminderte Anzahl von Neutrophilen.</p> <p>f: umfasst Thrombozytopenie und verminderte Anzahl von Blutplättchen.</p> <p>g: umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen.</p> <p>h: umfasst autoimmune Hypothyreose, Hypothyreose.</p> <p>i: umfasst Hyperthyreose und Morbus Basedow.</p> <p>j: umfasst autoimmune Thyreoiditis, Thyreoiditis und subkutane Thyreoiditis.</p> <p>k: berichtete Häufigkeit aus von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten, wobei keine Ereignisse mit einem Grad >2 berichtet wurden.</p> <p>l: umfasst Autoimmun-Enzephalitis und Enzephalitis.</p> <p>m: umfasst Meningitis und nichtinfektiöse Meningitis.</p> <p>n: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>o: umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.</p> <p>p: umfasst Stomatitis und Schleimhautentzündung.</p> <p>q: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>r: umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.</p> <p>s: umfasst erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.</p> <p>t: umfasst generalisierten Pruritus und Pruritus.</p> <p>u: umfasst Pemphigoid, bullöse Dermatitis und Pemphigus. Aus abgeschlossenen und laufenden Studien wird die Häufigkeit als gelegentlich angegeben.</p> <p>v: Polymyositis (tödlich) wurde bei einem Patienten beobachtet, der mit Imfinzi® im Rahmen einer laufenden gesponserten klinischen Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes behandelt wurde: selten alle Grade, selten Grad 3 oder 4 oder 5.</p> <p>w: umfasst autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.</p> <p>x: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.</p> <p>y: umfasst Fatigue und Asthenie.</p> <p>z: umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria mit Einsetzen am Tag der Anwendung oder 1 Tag nach der Anwendung.</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 kombinierten Sicherheitsdaten von 3.006 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und weitere Studien an Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Indikationen, für die Durvalumab nicht zugelassen ist, umfassen. Imfinzi® wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1.500 mg alle 3 oder 4 Wochen angewendet. Details über signifikante Nebenwirkungen von Imfinzi® bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur Imfinzi®-Monotherapie beobachtet worden waren. Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi®-Monotherapie (n=3.006, verschiedene Tumorarten) hatten 107 Patienten (3,6%) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 23 Patienten (0,8%) eine Pneumonitis des Grads 3, 2 Patienten (<0,1%) eine Pneumonitis des Grads 4 und 6 Patienten (0,2%) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 2-785 Tage). Vierundsechzig der 107 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclosporin. Bei 38 Patienten wurde die Behandlung mit Imfinzi® abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 58 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie eine simultane Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (10,7%) im Vergleich zu den anderen Patienten der kombinierten Sicherheitsdaten (2,2%).

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 Grades 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 kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 36 Patienten (1,2%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 19 Patienten (0,6%), Grad 4 bei 1 Patienten (<0,1%) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 67 Tage (Bereich: 7-333 Tage). Fünfundzwanzig der 36 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zwei Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 7 Patienten wurde die Behandlung mit Imfinzi[®] abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 22 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 52 Patienten (1,7%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (0,3%) und Grad 4 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 73 Tage (Bereich: 1-394 Tage). Vierunddreißig der 52 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab und 1 Patient erhielt ebenfalls Mycophenolat. Bei 9 Patienten wurde die Behandlung mit Imfinzi[®] abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 39 Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 222 Patienten (7,4%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 4 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1-562 Tage). Von den 222 Patienten erhielten 218 Patienten eine Hormonersatztherapie, 5 Patienten erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) gegen die immunvermittelte Hypothyreose, gefolgt von einer Hormonersatztherapie. Imfinzi[®] wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hypothyreose abgesetzt.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 43 Patienten (1,4%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf. Es gab keine Fälle einer Hyperthyreose des Grads 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1-196 Tage). 39 der 43 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker), 11 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 4 der 11 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Imfinzi[®] wurde bei einem Patienten aufgrund Hyperthyreose abgesetzt.

Rekonvaleszenz trat bei 35 Patienten auf. Achtzehn Patienten entwickelten nach der Hyperthyreose eine Hypothyreose.

Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 11 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 41 Tage (Bereich: 14-106 Tage). Von den 11 Patienten erhielten 9 Patienten eine Hormonersatztherapie, 1 Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag), gefolgt von einer Hormonersatztherapie. Imfinzi[®] wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Thyreoiditis abgesetzt. Zwei Patienten entwickelten nach der Thyreoiditis eine Hypothyreose.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 12 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 3 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 145,5 Tage (Bereich: 20-547 Tage). Alle 12 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 4 der 12 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Imfinzi[®] wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 1 Patienten (<0,1%) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus (Grad 3) auf. Die Dauer bis zum Auftreten betrug 43 Tage. Der Patient erhielt eine endokrine Therapie und setzte Imfinzi[®] aufgrund des immunvermittelten Typ-1-Diabetes-mellitus ab. Der Patient erholte sich von diesem Ereignis.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 2 Patienten (<0,1%) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz (beide Grad 3) auf. Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrug 44 bzw. 50 Tage. Beide Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und bei einem Patienten wurde Imfinzi[®] aufgrund der immunvermittelten Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz abgesetzt.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 9 Patienten (0,3%) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 87 Tage (Bereich: 29-393 Tage). Sechs Patienten (0,2%) erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und ein Patient erhielt außerdem Mycophenolat. Imfinzi[®] wurde bei 5 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf.

Immunvermittelter Hautausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie trat bei 45 Patienten (1,5%) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), einschließlich Grad 3 bei 12 Patienten (0,4%), auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 41 Tage (Bereich: 4-333 Tage). Zwanzig der 45 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 3 Patienten wurde Imfinzi[®] abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 31 Patienten auf.

Infusionsbezogene Reaktionen

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur Imfinzi[®]-Monotherapie traten infusionsbezogene Reaktionen bei 49 Patienten (1,6%) auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2%). Es gab keine Ereignisse der Grade 4 oder 5.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit Durvalumab als Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei dem eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 2,4% für Alaninaminotransferase erhöht; 3,6% für Aspartataminotransferase erhöht; 0,5% für Blut-Kreatinin erhöht; 5,7% für Amylase erhöht und 5,6% für Lipase erhöht. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN (upper limit of normal; oberer Normwert) in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 18,8% und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN (lower limit of normal; unterer Normwert) in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 18,1%.

Bei Patienten, die mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei dem eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 4,9% für Alaninaminotransferase erhöht; 4,6% für Aspartataminotransferase erhöht; 3,4% für Blut-Kreatinin erhöht; 4,8% für Amylase erhöht und 8,1% für Lipase erhöht. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 17,7% und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 31,3%.

Immunogenität

Die Immunogenität von Imfinzi[®] als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 2.280 Patienten, die mit Imfinzi[®] 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Einzelsubstanz behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren. Neunundsechzig Patienten (3,0%) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (nAb) gegen Durvalumab wurden bei 0,5% (12/2.280) 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 beträgt die Reduktion der PK-Exposition weniger als 30% im Vergleich zu einem typischen Patienten und wird nicht als klinisch relevant erachtet.

In der CASPIAN-Studie wurden von den 201 Patienten, die mit Imfinzi® 1.500 mg alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA waren, 0 Patienten (0%) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Der Einfluss therapiebedingter ADA auf PK, klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab war nicht auswertbar, da keine der Patientenproben positiv auf therapiebedingte ADA gegen Durvalumab getestet wurden.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Daten von NSCLC- und ES-SCLC-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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

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 12 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 1 Stunde 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 folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Imfinzi[®] entnommen (2).

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

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. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Imfinzi[®] entnommen (2).

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH; Marketing Authorisation holder) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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.

Auf Basis der aktuell vorliegenden Informationen, bestehen keine Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Durvalumab. Demzufolge sind keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig, die über routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten 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.

3.4.5 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[®] Fachinformation, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Imfinzi[®] 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 GmbH. Fachinformation Imfinzi[®] 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.
2. AstraZeneca AB. Imfinzi[®] - EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.

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

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen

ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravenöse Infusion	„IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.“	ja
2	Überwachung auf Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, behandelt werden.“	ja
3	Untersuchung der Leberwerte	„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 empfohlen behandelt werden.“	ja
4	Überwachung auf Kolitis oder Diarrhö	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Untersuchung der Schilddrüsenfunktion	„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, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“	ja
6	Überwachung auf Nebenniereninsuffizienz	„Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“	ja
7	Überwachung auf Typ-1-Diabetes mellitus	„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 empfohlen behandelt werden.“	ja
8	Überwachung auf Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz	„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 empfohlen behandelt werden.“	ja
9	Überwachung der Nierenfunktion	„Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht werden und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“	ja
10	Überwachung auf Hautausschlag oder Dermatitis	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
11	Überwachung auf sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Myasthenia gravis, Myokarditis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Pankreatitis)	„Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 für andere immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen behandelt werden.“	ja
12	Überwachung auf 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). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-23 haben den Stand August 2020 (1).

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

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-23 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2020 geprüft.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.