

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 Tremelimumab und
einer platinbasierten Chemotherapie zur
Erstlinienbehandlung des metastasierten
nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne
sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive
Mutationen*

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

Stand: 30.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	119
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	123
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	125
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	126
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	128
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	128
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	150
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	150
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	151
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	151
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	152
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	152
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	153
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	154

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation (8. Auflage, Januar 2017 ^a)	17
Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC (8. Auflage, Januar 2017 ^a).....	19
Tabelle 3-3 ECOG-PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands.....	20
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland.....	24
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2019 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2019 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms.....	26
Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate, rohen 5-Jahres- Prävalenzrate, Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz.....	27
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	33
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	98
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	100
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	119
Tabelle 3-20 Empfohlene Dosis von IMFINZI [®]	129
Tabelle 3-21 Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMFINZI [®] oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab	130

Tabelle 3-22 Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI® in
Kombination mit Tremelimumab..... 141

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 153

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Neuerkrankungsrate des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	14
Abbildung 2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	<i>American Joint Committee of Cancer</i>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CT	Computertomografie
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4</i>
CTx	Platinbasierte Chemotherapie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESR	Altersstandardisierte Rate nach dem Europastandard
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Immuninfiltrierende Zellen (<i>Immune Infiltrating Cells</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
i.m.	Intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
i.v.	Intravenös
KOF	Körperoberfläche
KRAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma</i>
mNSCLC	Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NRG1	Neuregulin 1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
p.o.	Peroral
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
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 in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Gemäß der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 23. Februar 2023 werden aus den vom G-BA benannten Optionen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) die folgenden gewählt:

Für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC mit einer *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression <50%:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie

Für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50%:

- Pembrolizumab als Monotherapie

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem G-BA erfolgte am 27. November 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-277) bezüglich des vorliegenden Anwendungsgebietes [1]. Im Dezember 2022 wurde eine überarbeitete Version der für das Anwendungsgebiet maßgeblichen deutschen S3-Leitlinie publiziert, sodass mit Beratungsanforderung (2022-B-330) vom 14. Dezember 2022 die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie erneut gestellt wurde, um den in der S3-Leitlinie abgebildeten relevanten therapeutischen Änderungen im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung zu tragen.

Die G-BA-Beratung vom 23. Februar 2023 hat ergeben, dass für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression <50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutationen als Erstlinientherapie folgende Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) [2].

Für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ wählt AstraZeneca die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie und stellt den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem indirekten Vergleich dar.

Zudem hat die G-BA-Beratung vom 23. Februar 2023 ergeben, dass für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ folgende Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) [2].

Für diese Patientengruppe leitet AstraZeneca den Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab ebenfalls mittels eines indirekten Vergleichs ab.

Der G-BA weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im *Off-Label-Use* verordnungsfähig ist.

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 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 vom 23. Februar 2023 [2] sowie der Recherche und Synopse zur Evidenz. Zudem werden Angaben zu möglichen Therapieregimen und deren Relevanz im deutschen Versorgungskontext der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms entnommen [3].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2020-B-277 - Durvalumab als Kombinationstherapie. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2022-B-330 - Durvalumab. 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie DK, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 2.1 – Dezember 2022 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2022.

3.2 Anzahl der Patient:innen 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

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen, mit einer steigenden Tendenz bezüglich der Anzahl an Neuerkrankungen [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“, wobei mehr als 99% den bösartigen Neubildungen der Bronchien oder der Lunge zuzuordnen sind [2, 3]. Allein in Deutschland versterben jährlich 27.751 Männer und 17.067 Frauen an den Folgen eines Lungenkarzinoms (Stand 2020) [4, 5]. Gemessen am Gesamtanteil der krebsbedingten Todesursachen liegt das Lungenkarzinom in Deutschland bei Frauen mit 16,3% an zweiter und bei Männern mit 22,2% an erster Stelle [2, 4]. Während die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2019 insgesamt 59.221 betrug (35.675 Männer und 23.546 Frauen), wird für das Jahr 2022 mit einem Anstieg auf 59.700 (34.700 Männer und 25.000 Frauen) Neuerkrankungen gerechnet. Seit dem Anfang der 2000er Jahre sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Männern und Frauen gegenläufig: Während die Anzahl der Neuerkrankungen bei Frauen kontinuierlich angestiegen ist, nehmen die Neuerkrankungen bei Männern ab (siehe Abbildung 1). Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf bereits länger zurückliegende Veränderungen beim Tabakkonsum zurückgeführt werden und wird sich vermutlich weiter fortsetzen [2, 4].

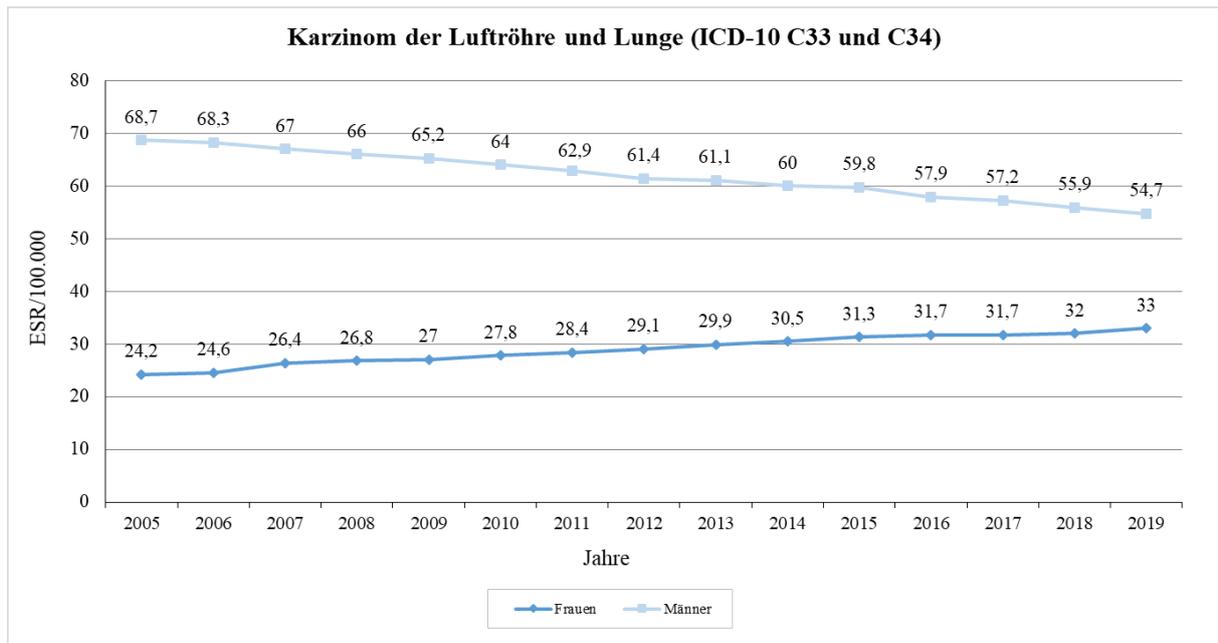


Abbildung 1: Neuerkrankungsrate des Lungenkarzinoms in Deutschland

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach [2]

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren. Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren mit sehr niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 22% für Frauen bzw. von 17% für Männer [4].

Ursachen/Pathogenese

Bei bis zu neun von zehn Männern und mindestens sechs von zehn Frauen lassen sich Lungenkarzinomerkrankungen auf aktives Rauchen zurückführen. Daher gilt Zigarettenrauchen als der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkarzinomen [4]. Im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucher:innen haben Raucher:innen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa 8,7- bis 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 [7]. Auch andere exogene Faktoren, wie beispielsweise ionisierende Strahlung, Feinstaub, Diversemissionen, Asbest- oder Quarzstäube, erhöhen das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken [4, 6]. Ein erhöhtes Risiko ergibt sich hier bei bestimmten Bevölkerungsgruppen, beispielsweise aus Ballungsräumen mit Langzeitbelastung durch Feinstaub, oder auch für LKW- bzw. Busfahrer mit hoher Exposition gegenüber

Dieselabgasen [6]. Auch genetische Faktoren werden als eine wahrscheinliche Einflussgröße betrachtet [4]. Laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) haben Personen, bei deren Verwandeten ersten Grades ein Lungenkrebs diagnostiziert wurde, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [1].

Verlauf der Erkrankung und Symptomatik

Die Prognose für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten ist vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad und der Histologie des Tumors [6] sowie dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und eventuellen Komorbiditäten abhängig [1]. Mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit bei Lungenkarzinompatient:innen ist die häufig erst späte Diagnose, da bisher kaum etablierte Maßnahmen zur Früherkennung des Lungenkarzinoms existieren [4, 6]. Aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik kommt es meist zu einer späten Diagnosestellung und zu einer verzögerten Überweisung an eine Spezialistin oder einen Spezialisten [6]. Lediglich 6-13% der Patient:innen sind bei Erstdiagnose asymptomatisch [8], während etwa 90% bereits zu diesem Zeitpunkt Symptome zeigen [6]. Die Prognose asymptomatischer Patient:innen ist geringfügig besser als die symptomatischer Patient:innen [8]. Es wird zwischen lokal tumorbedingten, metastasenbedingten und allgemeinen systemischen Symptomen unterschieden. Etwa ein Drittel der initial auftretenden Symptome, wie z. B. Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Hämoptyse (Bluthusten), stehen häufig in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor [6]. Des Weiteren können Patient:innen zahlreiche, meist unspezifische systemische Symptome, wie z. B. Anorexie (Appetitverlust), Gewichtsverlust oder Schwächegefühl sowie mit dem Auftreten von Metastasen assoziierte Symptome (z. B. Schmerzen durch Knochenbefall) aufweisen [6, 8]. Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung beeinflusst [9, 10]. Die intrathorakale Ausbreitung des Tumors verursacht durch Beteiligung der Nerven, der Thoraxwand und der Pleura, sowie von Gefäß- und viszeralen Strukturen weitere Symptome, wie beispielsweise Heiserkeit durch Infiltration des Nervus recurrens, oder das Horner-Syndrom. Zudem kann bei diesen Patient:innen ein sogenanntes Vena-Cava-Superior-Syndrom auftreten, bei dem aufgrund einer Einflusstauung am Herzen, Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen [6, 8]. Bei ca. 50% der Patient:innen 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 Patient:innen 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 axillare, supraclaviculäre und zervikale Lymphknoten). Besonders häufig sind unter anderem Knochenmetastasen, von denen oft das Axialskelett und proximale Röhrenknochen betroffen sind [6, 8].

Diagnostik

Bei einer Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom erfolgen eine Anamnese (Berücksichtigung der Krankheitsvorgeschichte, Rauchgewohnheiten, der beruflichen

Schadstoffbelastung sowie der Familienanamnese), Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter sowie 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) meist in Kombination mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET/CT) sollte bei Verdacht oder auch bei nachgewiesenem Primärtumor zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors durchgeführt werden. Da die CT oder PET/CT genaue Informationen über die Lage von Läsionen liefern kann, sollte diese Untersuchung stets vor invasiven Maßnahmen, wie der Bronchoskopie oder der Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Unterstützend kann eine Magnetresonanztomografie oder ein transthorakaler Ultraschall verwendet werden, um eine mögliche Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe beurteilen zu können [6].

Die histologische Untersuchung bei klinischer oder bildgebender Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom ist Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung sowie die Abgrenzung des NSCLC vom kleinzelligen Lungenkarzinom (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC). Des Weiteren bedarf es einer präzisen morphologischen und molekulargenetischen Charakterisierung des Tumors, um alle therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen zu erfassen (vor der Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600-Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen). Als weitere präzisionsmedizinische Maßnahme sollten beim NSCLC im Stadium IVA und IVB Testungen auf weitere Biomarker (*Kirsten Rat Sarcoma* [KRAS]-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, Neuregulin 1 [NRG1]-Fusionen sowie HER2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen) sowie immunhistochemische Untersuchungen auf PD-L1-Expression durchgeführt werden [6]. Für jede Patientin und jeden Patienten muss individuell entschieden werden, auf welchem Weg und mit welcher Entnahmemethode Probenmaterial gewonnen werden kann. Der Entnahmeweg hängt dabei von der Erreichbarkeit der Läsionen ab. Zentrale pulmonale Läsionen sind mit bronchialem Zugang in der Regel gut erreichbar. Bei peripheren Lungenläsionen ist eine perkutane transthorakale Biopsie der bronchoskopischen Biopsie überlegen. Eine Probennahme kann aus dem Primärtumor, Lymphknoten oder Metastasen erfolgen. Wegen der erzielbaren Probenmenge werden bevorzugt endobronchiale Zangenbiopsien, transbronchiale sowie transthorakale Stanzbiopsien oder – wenn verfügbar – Kryobiopsien durchgeführt [11, 12]. Die Gewinnung von zytologischen Proben mittels Feinnadelaspiration oder Bürstenabstrich stellt eine valide Alternative dar, falls anders kein Gewebe gewonnen werden kann [13]. Falls eine eindeutige Klärung über minimalinvasive Methoden nicht möglich ist, sollte eine chirurgische Biopsie durchgeführt werden. Neben der phänotypischen Charakterisierung der Erkrankung findet auch auf Grundlage der bildgebenden Diagnostik die Einteilung in das Tumorstadium statt [6]. Da die Metastasenbildung in fast allen Regionen des Körpers möglich ist [1], wird nach Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose eines primären Lungenkarzinoms und der Differenzierung des NSCLC durch die Pathologie eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung der klinischen Symptome empfohlen. Für die

Stadieneinteilung werden weitere bildgebende Untersuchungen (z. B. CT, PET/CT und Fluordesoxyglukose-PET sowie eine Magnetresonanztomografie des Gehirns) erforderlich [6].

Histologische Subtypen und Einteilung der Krankheitsstadien

Auf der Grundlage distinkter zellmorphologischer Merkmale werden Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterteilt. Die Basis der histopathologischen Typisierung bildet die jeweils gültige Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) [14]. Es werden in der 5. Auflage der WHO-Klassifikation die folgenden Gruppen epithelialer Tumoren unterschieden: Papillome, Adenome, glanduläre Vorläufer-Läsionen, Adenokarzinome, plattenepitheliale Vorläufer-Läsionen, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome, adenosquamöse Karzinome, sarkomatoide Karzinome, andere epitheliale Tumoren sowie Tumoren vom Speicheldrüsentyp [6]. Phänotypisch wird zwischen dem SCLC sowie dem NSCLC unterschieden. Das SCLC stellt eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren dar, welche sich durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsaktivität auszeichnet [15] und aufgrund der frühen Metastasierungsneigung die schlechteste Prognose aufweist [4].

Das NSCLC wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese Einteilung hilft, die Prognose der Erkrankten abzuschätzen sowie die Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse der jeweiligen Patientin bzw. des Patienten festzulegen [1]. Die Stadieneinteilung (*Staging*) des Lungenkarzinoms erfolgt anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation und der Kriterien der *Union for International Cancer Control* (UICC) [6, 16].

Die aktuell geltende 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde vom *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)/*American Joint Committee of Cancer* (AJCC) erarbeitet und der UICC zur Verfügung gestellt. Sie basiert auf der Auswertung von nahezu 100.000 Patient:innen-Datensätzen der Jahre 1999-2010. Seit dem 01. Januar 2017 ist die neue Klassifikation in Kraft [6, 17].

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

Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation (8. Auflage, Januar 2017^a)

Deskriptor	Definition
Tis	- Carcinoma in situ
T1	- Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt <ul style="list-style-type: none"> - T1a(mi): Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser) - T1a: Größter Durchmesser ≤ 1 cm - T1b: Größter Durchmesser > 1 cm aber ≤ 2 cm - T1c: Größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm

Deskriptor	Definition
T2	<ul style="list-style-type: none"> - Größter Durchmesser >3 cm aber ≤5 cm oder - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina oder - Infiltration der viszeralen Pleura oder - Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen <ul style="list-style-type: none"> - T2a: Größter Durchmesser >3 cm aber ≤4 cm - T2b: Größter Durchmesser >4 cm aber ≤5 cm
T3	<ul style="list-style-type: none"> - Größter Durchmesser ≥5 cm, aber ≤7 cm oder - Infiltration von Thoraxwand (inklusive der parietalen Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietalem Perikard oder - Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	<ul style="list-style-type: none"> - Größter Durchmesser >7 cm oder - Mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder - Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N0	- Keine Lymphknotenmetastase(n)
N1	- Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	- Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	- Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M0	- Keine Fernmetastase(n)
M1	<ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastase(n) <ul style="list-style-type: none"> - M1a: Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder - Pleura mit knotigem Befall oder - Maligner Pleuraerguss oder - Maligner Perikarderguss - M1b: Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ - M1c: Mehrere extrathorakale Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
a: Quelle: Modifiziert nach [6]	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Basierend auf der Kombination der drei Deskriptoren (TNM) wird das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien eingeteilt. Eine Übersicht über die Einteilung der Krankheitsstadien anhand der 8. Auflage der TNM-Klassifikation ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC
(8. Auflage, Januar 2017^a)

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	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/b	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-c	N3	M0
	T2a/b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c
a: Quelle: Modifiziert nach [6] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die T-Deskriptoren beschreiben die Ausdehnung des Primärtumors, bei der zur Differenzierung vorrangig die größte Tumorausdehnung eine Rolle spielt, der Befall von umliegendem Gewebe jedoch ebenfalls berücksichtigt wird [18]. Die N-Deskriptoren beschreiben das Vorhandensein

von Lymphknotenmetastasen und die M-Deskriptoren das Vorhandensein von Fernmetastasen [19].

Die Stadien I und II beschreiben die frühen Stadien der NSCLC-Erkrankung und ab Stadium III Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC [16, 17]. Stadium IV wird unterteilt in IVA und IVB, je nachdem, ob sich Fernmetastasen in verschiedenen Körperregionen gebildet haben [6, 18].

Ein weiterer grundlegender Faktor für die Therapiewahl beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom ist – vor allem im Stadium IV – der Allgemeinzustand der Patient:innen [6]. Ein übliches Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist der ECOG-PS (Tabelle 3-3) [1].

Tabelle 3-3 ECOG-PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands

ECOG-PS	Erklärung/Beschreibung
0	Uneingeschränkt aktiv, fähig alle Aktivitäten uneingeschränkt wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengender Arbeit, aber gehfähig und in der Lage, Arbeit zu verrichten, die leicht ist oder im Sitzen durchgeführt werden kann, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50% der Wachzeit wird außerhalb des Bettes verbracht.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50 % der Wachzeit wird im Bett oder in einem Stuhl verbracht.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
Quelle: [20] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zielpopulation

Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

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.

Therapieempfehlungen und -ziele

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV des NSCLC lag im Zeitraum 1998-2020 nur bei 7,8% [21]. Aufgrund dieser sehr ungünstigen Prognose sind die vorrangigen Ziele der palliativen Behandlung der Erhalt der Lebensqualität, eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress, die Verlängerung der Überlebenszeit und die Reduktion tumorbedingter Symptome [6]. Es besteht somit generell weiterhin ein großer Bedarf an Arzneimitteln, die eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und bei möglichst geringen Nebenwirkungen und/oder Verringerung der Belastungen durch die Krankheitssymptome (z. B. durch Verringerung der Tumormasse oder zumindest einer Kontrolle des Tumorwachstums und der damit verbundenen Belastungen für die Patient:innen) ermöglichen [1, 6].

In der Vergangenheit bestand die Behandlung des metastasierten NSCLC in der Erstlinientherapie primär aus einer platinbasierten Chemotherapie, mit den Komponenten Cis- oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin, Vinorelbin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Docetaxel). Durch die Entwicklung molekularer und immunhistochemischer Testverfahren zur Charakterisierung des Tumorgewebes wurde in jüngerer Zeit der Weg für den Einsatz von zielgerichteten Therapien geebnet, wodurch die Behandlungssituation der Patient:innen in den letzten Jahren verbessert werden konnte. Die deutsche S3-Leitlinie sieht die Testung auf alle therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen, wie z. B. EGFR-Mutationen, ALK- und ROS1-Fusionen, BRAF V600-Mutationen sowie eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression für alle histologischen NSCLC-Typen vor [1, 6].

Für Patient:innen mit niedriger oder keiner PD-L1-Expression (<50%) ohne sensitivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen werden in aktuellen Leitlinien kombinierte Immunchemotherapien als Optionen genannt. Hierzu zählen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pembrolizumab oder mit Nivolumab + Ipilimumab. Der Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel bzw. in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab ist unabhängig vom PD-L1-Status auf nicht-plattenepitheliale Histologie beschränkt. Für Patient:innen mit einer Tumor-PD-L1-Expression <50% kann zudem eine Atezolizumab-Monotherapie gegeben werden, unter der Voraussetzung, dass eine hohe PD-L1-Expression der tumorinfiltrierenden Immunzellen (*Immune Infiltrating Cells* [IC]-PD-L1 $\geq 10\%$) vorliegt. Für Patient:innen, für die eine Kontraindikation gegenüber Immuntherapien besteht, oder deren Allgemeinzustand stärker eingeschränkt ist (ECOG-PS 2), gibt es die Option einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Für Patient:innen mit einer hohen PD-L1-Expression ($\geq 50\%$) ohne sensitivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen stehen Monotherapien mit Pembrolizumab oder Atezolizumab oder Cemiplimab, unabhängig von der Histologie des Tumors, zur Verfügung. Alternativ können auch Kombinationen aus Immuncheckpoint-

Inhibitoren und platinbasierter Chemotherapie gegeben werden, wobei Patient:innen- und tumorbezogene Gründe herangezogen werden sollen [1, 6, 10].

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Insgesamt besteht für die Gruppe von Patient:innen mit niedriger oder keiner PD-L1-Expression (<50%) ein erhöhter ungedeckter therapeutischer Bedarf [1, 6, 10]. Ein ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht ebenfalls bei Patient:innen mit KRAS-, STK11- oder KEAP1-mutierten Tumoren. [22]. Patient:innen, bei denen diese Mutationen diagnostiziert werden, haben eine schlechte Prognose und sprechen auf aktuelle Therapieoptionen nicht gut an [23-27].

Die Behandlung des metastasierten NSCLC erfolgt des Weiteren in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf, dem Allgemeinzustand und dem Therapieerfolg sowie abhängig von Begleiterkrankungen, der Tumorhistologie, genetischen Veränderungen und dem Therapiewunsch der Patientin bzw. des Patienten. Die Einflüsse, nach denen sich die Therapie richtet, sind demnach vielfältig und bedürfen teilweise einer kleinteiligen und patientenindividuellen Ausgestaltung. Dazu zählt auch die Möglichkeit, bei der Entscheidung für eine Kombinationstherapie mit Immunonkologika die Chemotherapiekomponente an die jeweiligen Komorbiditäten der Patientin bzw. des Patienten anzupassen, um das Nebenwirkungsspektrum so gering wie möglich zu halten. Eine Erweiterung der individualisierbaren Therapien unter der Prämisse eines möglichen längeren Überlebens sowie vor dem Hintergrund tolerabler Nebenwirkungen stellen einen weiteren therapeutischen Bedarf für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC ohne Nachweis von zielgerichtet therapierbaren Treibermutationen in der Erstlinie dar und ermöglichen so autonome Patient:innenentscheidungen für oder gegen bestimmte Therapien [1, 10, 28, 29].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombinationstherapie aus Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie

Die Kombination aus den zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie, stellt eine neue Behandlungsalternative für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC dar. Die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie-Regime auf Tumorzellen erfolgt relativ schnell und bewirkt, dass das Immunsystem am Anfang der Behandlung hohen Spiegeln von Tumorantigenen ausgesetzt ist. Der Einsatz von Tremelimumab ist hierbei zeitlich begrenzt und sowohl Cis- als auch Carboplatin können patientenindividuell und je nach Verträglichkeit ausgewählt werden. Die platinbasierte Chemotherapie intensiviert zu Beginn der Therapie die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die duale Immuncheckpoint-Blockade durch Durvalumab + Tremelimumab, die sowohl auf den PD-L1- als auch auf den *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4* (CTLA-4)-Signalweg abzielt, bietet das Potenzial die jeweilige Antitumorwirkung zu verstärken und kann über die gesamte Therapie hinweg ein dauerhaftes Ansprechen bewirken [30]. Der Einsatz der CTLA-4-Komponente erfolgt hierbei gezielt am Anfang der Behandlung und zeitlich begrenzt. In der klinischen Studie POSEIDON wurde die Kombination von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie an Patient:innen mit metastasiertem NSCLC untersucht. Daten dieser

Studie belegen für die Kombinationstherapie in der Gesamtpopulation ein – im Vergleich zur Standardchemotherapie – statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben vor dem Hintergrund eines gut handhabbaren und bekannten Sicherheitsprofils [30]. Gemäß dem POSEIDON-Studienbericht (*Clinical Study Report, CSR*) zeigen sich diese Vorteile auch bei weiteren PD-L1-*cut-offs* – insbesondere bei Betrachtung einer Subpopulation von Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% [31] – sowie bei *post-hoc* Analysen in einem Kollektiv von Patient:innen mit KRAS-, STK11- oder KEAP1-Mutationen [30, 32].

Die Kombination von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie erweitert die patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten für Patient:innen insbesondere mit niedriger oder keiner PD-L1-Expression (<50%) und zeigt gleichzeitig deutliche Wirksamkeitssignale bei Patient:innengruppen mit therapeutisch schwer zugänglichen genetischen Veränderungen, wie z. B. KRAS-, STK11- oder KEAP1-Mutationen. Sie deckt zudem den Bedarf nach einer potenziell schnell wirksamen Behandlung, die bei einem gut handhabbaren und bekannten Sicherheitsprofil das Überleben der Patient:innen im Vergleich zur Standardchemotherapie signifikant verlängern 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.

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

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2018 erkrankten nach Angaben des RKI ca. 35.290 Männer und 21.930 Frauen an einem Lungenkarzinom, was einer rohen Erkrankungsrate von 86,3 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern und 52,2 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen entspricht [4].

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

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	21.870	36.740	21.930	35.290	25.000	34.700
Rohe Erkrankungsrate ^a	52,2	90,1	52,2	86,3	59,0	84,1
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	31,7	58,2	31,5	55,3	34,4	52,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	69	70	69	70	-	
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	16.382	28.692	16.514	28.365	16.999	27.882
Rohe Sterberate ^a	39,1	70,4	39,3	69,3	40,4	68,0
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,1	43,9	22,0	42,8	22,2	41,1
Mittleres Sterbealter ^c	71	72	71	72	72	72
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Prävalenz	37.600	54.000	51.800	75.800		
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^d	20 (19-25)	15 (13-18)	13 (12-16)	9 (7-12)		
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^d	22 (21-27)	17 (16-21)	16 (14-20)	12 (10-18)		
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebssbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatient:innen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Robert Koch-Institut, 2021 [4]						

Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden gibt es in Bezug auf die Neuerkrankungen auch altersspezifische Unterschiede. So steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei die höchsten Werte in den Altersgruppen der 65- bis 79-Jährigen erreicht werden (siehe Tabelle 3-5). Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2018 bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2019 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren	0-19 ^a	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
Inzidenz 2019	10	14	30	71	171	390	1.006	2.694
Altersgruppe in Jahren	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	Gesamt
Inzidenz 2019	5.696	8.380	10.296	9.255	10.420	6.815	3.969	59.217

a: Diese Altersgruppe wurde aus den Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 gebildet. Eine separate Auswertung der Altersgruppe 18-19 war nicht möglich, der Anteil Minderjähriger ist jedoch sehr klein (<0,1%) und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [2]

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms spiegelt sich in den Überlebensraten wider: Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland für Männer bei 17%, für Frauen bei 22%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 12% bzw. 16% (siehe Tabelle 3-4).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

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

Im Jahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für Männer bei 54.029, für Frauen bei 39.453, insgesamt demnach bei 93.482 (siehe Tabelle 3-6). Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist mit 32.199 Erkrankten die höchste Fallzahl auf.

Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2019 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	680	3.625	10.997	13.251	10.900	39.453
	Männer	681	3.782	13.653	18.948	16.965	54.029
	Gesamt	1.361	7.407	24.650	32.199	27.865	93.482

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [2]

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

Um die unterschiedlichen Entwicklungen bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, werden Inzidenz und Prävalenz für Frauen und Männer separat betrachtet. Die Prognose von Inzidenz und Prävalenz für die kommenden fünf Jahre ist in Tabelle 3-7 abgebildet. Seit dem Jahr 2009 werden in Deutschland flächendeckend alle neuauftretenden Krebserkrankungen systematisch erfasst [2]. Die Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Jahre 2012 bis 2019 stammen aus einer Abfrage der Online-Datenbank des ZfKD. Darüber hinaus liegt für das Jahr 2022 eine Inzidenzprognose des RKI vor [4].

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2012	weiblich	45,9	70,6	18.894	29.040
	männlich	91,2	128,7	35.865	50.677
2013	weiblich	47,9	74,3	19.735	30.625
	männlich	91,5	129,4	36.112	51.204
2014	weiblich	49,1	77,9	20.291	32.225
	männlich	91,3	130,6	36.240	52.006
2015	weiblich	50,8	82	21.086	34.146
	männlich	91,4	130,5	36.710	52.885
2016	weiblich	51,9	86,2	21.651	36.036
	männlich	88,5	130,7	35.951	53.206
2017	weiblich	52,3	90,1	21.900	37.788
	männlich	88,7	133,7	36.145	54.606
2018	weiblich	53,1	92	22.296	38.701
	männlich	87,3	132,9	35.694	54.440
2019	weiblich	55,9	93,6	23.546	39.453
	männlich	87	131,7	35.675	54.029
2022	weiblich	59,0 ^a	-	25.000 ^a	-
	männlich	84,1 ^a	-	34.700 ^a	-

a: Prognostizierte Zahlen aus Krebs in Deutschland für 2017/2018
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: [2, 4]

Schätzung zu Inzidenz und Prävalenz (2023-2028)

Tabelle 3-7 spiegelt den bekannten kontinuierlichen Anstieg von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms bei Frauen wider. Da davon ausgegangen wird, dass sich dieser Trend weiter fortsetzt, werden die erwarteten Inzidenz- und Prävalenzraten für die Jahre 2022-2028 mittels linearer Regression bestimmt. Dabei handelt es sich um eine

vereinfachende Schätzung, weshalb eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Rohe Inzidenzrate: $y=1,2702x - 2.509,3$ ($R^2=0,97$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate: $y=3,456x - 6.882,1$ ($R^2=0,98$)

Beide Gleichungen zeigen ein hohes Bestimmtheitsmaß (R^2). Mithilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2023-2028 die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten berechnet.

Hinsichtlich der Inzidenzrate und der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Jahre 2012-2019 zeigt sich, dass es bei Männern seit 2012 lediglich geringe Schwankungen gab (Tabelle 3-7). Vereinfachend wird daher angenommen, dass beide Raten in den Jahren 2023-2028 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 2022 (84,1 pro 100.000 Personen), bei der rohen 5-Jahres-Prävalenzrate der Wert der Datenbankabfrage beim ZfKD für das Jahr 2019 (131,7 pro 100.000 Personen) [2, 4]. Eine Unter- oder Überschätzung kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.

Um die Fallzahlen zu Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2028 zu berechnen, wurden die jeweiligen rohen Raten mit der vom statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6) [33] multipliziert. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3-8:

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

Jahre	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate ^{b,d}	Inzidenz ^e	5-Jahres-Prävalenz ^e
2022	weiblich	42.781	59,0 ^f	105,9	25.000 ^f	45.319
	männlich	41.454	84,1 ^f	131,7	34.700 ^f	54.595
	gesamt	84.235	-	-	59.700	99.914
2023	weiblich	42.909	60,3	109,4	25.880	46.937
	männlich	41.545	84,1	131,7	34.939	54.715
	gesamt	84.454	-	-	60.820	101.652
2024	weiblich	42.980	61,6	112,8	26.469	48.500
	männlich	41.599	84,1	131,7	34.985	54.786
	gesamt	84.579	-	-	61.454	103.286

Jahre	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate ^{b,d}	Inzidenz ^e	5-Jahres-Prävalenz ^e
2025	weiblich	43.043	62,9	116,3	27.055	50.059
	männlich	41.646	84,1	131,7	35.024	54.848
	gesamt	84.689	-	-	62.079	104.907
2026	weiblich	43.094	64,1	119,8	27.634	51.608
	männlich	41.684	84,1	131,7	35.056	54.898
	gesamt	84.778	-	-	62.690	106.505
2027	weiblich	43.131	65,4	123,2	28.206	53.143
	männlich	41.710	84,1	131,7	35.078	54.932
	gesamt	84.841	-	-	63.284	108.075
2028	weiblich	43.154	66,7	126,7	28.769	54.662
	männlich	41.723	84,1	131,7	35.089	54.949
	gesamt	84.877	-	-	63.858	109.611

a: Vom statistischen Bundesamt vorausberechnete Bevölkerungszahlen, Variante G1-L2-W2 (Variante 6):
G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau
L2: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre
W2: Langfristiger Wanderungssaldo 221.000 Personen/Jahr

b: Fallzahl je 100.000 Personen.

c: Männer: Fortschreibung des vom RKI prognostizierten Wertes von 2022
Frauen: Selbst berechnete Werte (bis auf extra ausgewiesene Zahlen); dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

d: Männer: Fortschreibung des Wertes von 2019 aus ZfKD 2022
Frauen: Selbst berechnete Werte; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

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

f: Zahl aus Krebs in Deutschland für 2017/2018.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [2, 4, 33]

Für das Jahr 2022 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 59.700 Neuerkrankungen, die bis zum Jahr 2028 auf 63.858 steigt. Die 5-Jahres-Prävalenzrate für das Jahr 2022 wird auf 99.914 Patient:innen geschätzt und mit einem Anstieg auf 109.611 Patient:innen bis 2028 gerechnet.

3.2.4 Anzahl der Patient:innen 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-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Durvalumab + Tremelimumab + CTx	14.702-16.848	12.954-14.844
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. 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 NSCLC im Speziellen. Die für die Therapie mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie infrage kommende Zielpopulation wird daher im Folgenden basierend auf Angaben zum Lungenkarzinom im Allgemeinen abgeleitet und die Zielpopulation schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 2). Bei selbst berechneten Werten werden jeweils die gerundeten Zahlen dargestellt, während für die weiteren Berechnungen die ungerundeten Zahlen verwendet werden.

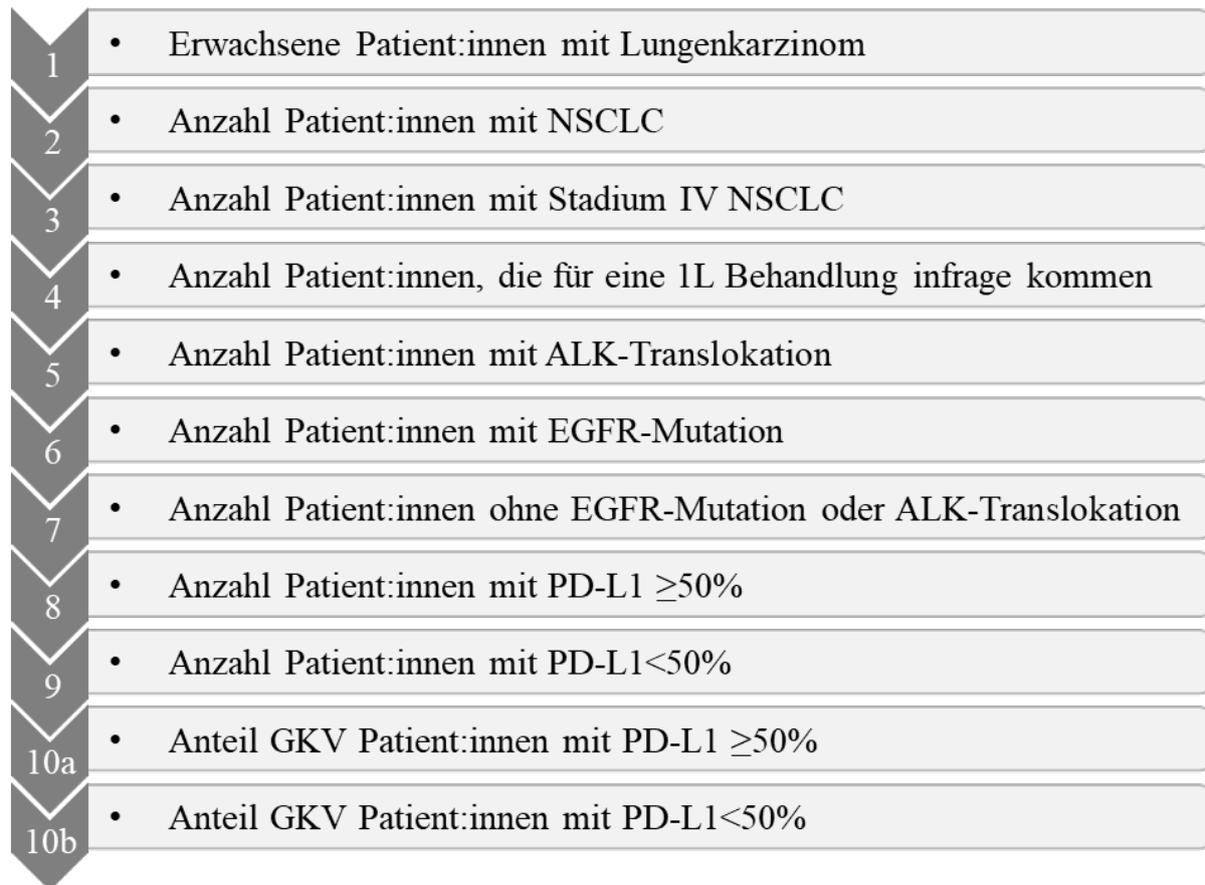


Abbildung 2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1. Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom

Für die Berechnung der Zielpopulation wird die im Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des RKI für das Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 (59.700 Patient:innen) herangezogen [4]. Somit umfasst die Ausgangspopulation für die weiteren Berechnungen 59.700 Patient:innen.

Die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des Lungenkarzinoms umfasst nicht nur erwachsene, sondern auch minderjährige Patient:innen. Eine Datenbankabfrage 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 0-19-Jährigen, nicht der Minderjährigen alleine (0-17 Jahre). Der Anteil der 0-19-Jährigen ist mit $< 0,1\%$ für das Jahr 2018 jedoch sehr gering (siehe Tabelle 3-5) und wird in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt.

2. Anzahl Patient:innen mit NSCLC

Der Anteil der Patient:innen mit NSCLC an Patient:innen mit Lungenkarzinom wird mittels zweier großer Registeranalysen bestimmt, dem Tumorregister München (TRM) und dem Register der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Den Angaben des TRM zufolge beläuft sich der Anteil des NSCLC auf 80,7% [34]. Die Registeranalyse der ADT

repräsentiert die umfassendste Auswertung deutscher klinischer Krebsregister mit Daten von 27 klinischen Registern aus 14 Bundesländern (Stand September 2022). Die aktuelle Auswertung für die Jahre 2000-2018 enthält 218.907 Patient:innen mit Lungenkarzinom, von denen sich 180.727 Patient:innen dem NSCLC zuordnen lassen. Dies entspricht einem Anteil von 82,6% [35]. Zusammen mit dem Anteil aus dem TRM und dem Anteil aus dem ADT-Register ergibt sich eine Spanne von 80,7%-82,6% an Lungenkrebspatient:innen, die dem NSCLC zugeordnet und für die weiteren Berechnungen herangezogen werden. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 48.178-49.313 Patient:innen, die an NSCLC im Jahr 2022 neu erkrankt sind.

3. Anzahl Patient:innen mit Stadium IV NSCLC

Patient:innen mit metastasiertem NSCLC befinden sich im Stadium IV [1, 6, 10]. Der Anteil der Patient:innen mit NSCLC im Stadium IV an den Patient:innen mit NSCLC wurde mittels des Registers von ADT (42,7%) und des TRM (59,1%) sowie der Kohortenstudie von Boch et al. (2013) (38,1%) ermittelt [21, 35, 36]. Ausgehend von diesen drei Quellen, die bereits in vergangenen Verfahren berücksichtigt wurden [37-40], wurde ein Mittelwert von 46,63% für den Anteil an Patient:innen mit Stadium IV NSCLC ermittelt, aus dem sich eine Spanne von 22.451-22.980 Patient:innen mit Stadium IV NSCLC ergibt.

4. Anzahl Patient:innen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen

Zur Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit NSCLC im Stadium IV, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, liegen zwei Quellen vor, die EPICILIN-LUNG-Beobachtungsstudie und das Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) [41, 42]. Der minimale Anteil von 76,9% lässt sich aus den Ergebnissen der europaweiten EPICILIN-LUNG-Beobachtungsstudie mit 211 deutschen Patient:innen mit NSCLC im Stadium IV ableiten [41]. Zur Ermittlung des maximalen Anteils von 78,5% wurde das TLK mit 1.858 Patient:innen mit NSCLC aus dem Nutzendossier zu Nintedanib herangezogen [42, 43]. Die weitere Herleitung der Patientenzahlen wurde mit der Spanne 76,9% (untere Grenze) bis 78,5% (obere Grenze) fortgeführt. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 17.265-18.040 Patient:innen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen.

5. Anzahl Patient:innen mit ALK-Translokation

Patient:innen mit NSCLC, die eine ALK-Translokation aufweisen, sind nicht Gegenstand der Zielpopulation und werden daher im weiteren Verlauf abgezogen. Basierend auf einer Meta-Analyse, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib durchgeführt und zur Herleitung des Anteils an ALK-Translokation positiven Patient:innen akzeptiert wurde, lässt sich der Anteil an Patient:innen mit ALK-Translokation auf 2%-3,9% bestimmen. Dies entspricht ausgehend von Schritt 4 346-704 Patient:innen, die nicht für die weitere Herleitung der Patientenzahlen verwendet werden [44, 45].

6. Anzahl Patient:innen mit EGFR-Mutation

Patient:innen mit NSCLC, die eine EGFR-Mutation aufweisen, sind nicht Gegenstand der Zielpopulation und werden daher im weiteren Verlauf abgezogen. Basierend auf der Kohortenstudie von Boch et al. (2013) und der Beobachtungsstudie REASON lässt sich der

Anteil an Patient:innen mit EGFR-Mutation auf 4,9% bis 10,3% ermitteln [36, 46]. Beide Quellen wurden bereits in früheren Verfahren zur Ermittlung der Anzahl an Patient:innen mit EGFR-Mutation vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer verwendet und sowohl vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch vom G-BA zur Nutzenbewertung und Beschlussfassung herangezogen [38]. Dies entspricht ausgehend von Schritt 4 846-1.859 Patient:innen, die nicht für die weitere Herleitung der Patientenzahlen verwendet werden.

7. Anzahl Patient:innen ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation

Zur Bestimmung der Patient:innengruppe mit NSCLC ohne ALK-Translokation und ohne EGFR-Mutation wurden Anteile der Schritte 5 und 6 von der Patient:innengruppe „Anzahl Patient:innen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen“ (Schritt 4) abgezogen. Ausgehend von Schritt 4 ergibt sich eine Spanne von 14.702-16.848 Patient:innen mit einem Stadium IV NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

8. Anzahl Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Für die Aufteilung der Zielpopulation nach PD-L1-Tumorexpression $\geq 50\%$ wird eine nicht-interventionelle, offene Registerstudie herangezogen [47]. Hieraus lässt sich ein Anteil an Patient:innen mit hoher PD-L1-Expression $\geq 50\%$ von 28,5% ableiten. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 4.191-4.802 Patient:innen.

9. Anzahl Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$

Der Anteil an Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ ergibt sich aus der Differenz zu Schritt 8, folglich 71,5%. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 10.511-12.046 Patient:innen.

10. GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für Dezember 2022 mit 74.271.046 Versicherten angegeben [48]. Auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2022 84.270.625 Einwohner [49]. Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 88,1% errechnen.

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-10 schrittweise die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ergibt sich eine geschätzte Zahl von 12.954-14.844 GKV-Patient:innen.

Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet

Population	Anteil in %		Anzahl Patient:innen		Quellen
	Unter- grenze	Ober- grenze	Unter- grenze	Ober- grenze	
Schritt 1: Anzahl Patient:innen mit Lungenkarzinom	-	-	59.700		[4]
Schritt 2: Anzahl Patient:innen mit NSCLC	80,7%	82,6%	48.178	49.313	[34, 35]
Schritt 3: Anzahl Patient:innen mit Stadium IV NSCLC	46,6%	46,6%	22.451	22.980	[21, 35, 36]
Schritt 4: Anzahl Patient:innen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen	76,9%	78,5%	17.265	18.040	[38, 41-43]
Schritt 5: Anzahl Patient:innen mit ALK-Translokation	2,0%	3,9%	346	704	[44, 45]
Schritt 6: Anzahl Patient:innen mit EGFR-Mutation	4,9%	10,3%	846	1.859	[36, 38, 46]
Schritt 7: Anzahl Patient:innen ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	-	-	14.702	16.848	-
Schritt 8: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 \geq 50%	28,5%	28,5%	4.191	4.802	[47]
Schritt 9: Anzahl Patient:innen mit PD-L1 <50%	71,5%	71,5%	10.511	12.046	-
Schritt 10: Anteil GKV Patient:innen mit PD-L1 \geq50%	88,1%	88,1%	3.693	4.231	[48, 49]
Schritt 11: Anteil GKV Patient:innen mit PD-L1 <50%			9.261	10.613	
Gesamt			12.954	14.844	

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen 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 Patient:innen, 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 Patient:innen in der GKV
Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	PD-L1-Expression <50%	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	9.261-10.613
	PD-L1-Expression ≥50%	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	3.693-4.231
GKV-Population gesamt			12.954-14.844
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Insgesamt umfasst die GKV-Population 12.954-14.844 erwachsene Patient:innen, die zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen infrage kommen.

Die in Modul 4A, Abschnitt 4.4 dargestellten Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% zeigen vergleichbare Ergebnisse. Innerhalb GKV-Population betrifft das 9.261-10.613 Patient:innen.

Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥50% zeigen ebenfalls vergleichbare Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab. Ein Zusatznutzen wird daher nicht beansprucht. Die GKV-Population umfasst 3.693-4.231 Patient:innen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind den Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf Daten des RKI und der Tumorregister ADT und TRM zurückgegriffen und um die entsprechend zitierten Quellen erweitert. 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. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, al e. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage. 2022.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, alterstandardisiert) für das Jahr 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=29340482&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid. [Zugriff am: 27.01.2023]
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018 - 13. Ausgabe 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.01.2022]
5. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2023.
6. Leitlinienprogramm Onkologie DK, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 2.1 – Dezember 2022 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2022.
7. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4):605-44.
8. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
9. 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.
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018.
11. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. Eur Respir J. 2012;39(3):685-90.
12. Müller K-M. Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2005.
13. Heukamp LC, Bubendorf L. Zytologie als Material für die Molekularpathologie. Pathologe. 2015;36(6):566-71.
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60.
15. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):525-31.
16. 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.
17. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
18. Yang L, Wang S, Zhou Y, Lai S, Xiao G, Gazdar A, et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *Oncotarget.* 2017;8(40):66784-95.
 19. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.
 20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
 21. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 21.09.2022]
 22. Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS, Mok TS, Peters S. Targeting KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on KRAS G12C Mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4208-18.
 23. Rosellini P, Amintas S, Caumont C, Veillon R, Galland-Girodet S, Cuguillière A, et al. Clinical impact of STK11 mutation in advanced-stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2022;172:85-95.
 24. Farooq H, Bien H, Chang V, Becker D, Park Y-H, Bates SE. Loss of function STK11 alterations and poor outcomes in non-small-cell lung cancer: Literature and case series of US Veterans. *Semin Oncol.* 2022;49(3):319-25.
 25. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2018;8(7):822-35.
 26. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, Vajdi A, Vokes N, Hong L, et al. Diminished Efficacy of Programmed Death-(Ligand)1 Inhibition in *STK11*- and *KEAP1*-Mutant Lung Adenocarcinoma Is Affected by *KRAS* Mutation Status. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):399-410.
 27. Shire NJ, Klein AB, Golozar A, Collins JM, Fraeman KH, Nordstrom BL, et al. STK11 (LKB1) mutations in metastatic NSCLC: Prognostic value in the real world. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238358.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. 2015.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016.
 30. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2022;JCO. 22.00975.
 31. AstraZeneca. D419MC00004. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line

- Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). Clinical Study Report. CSR. 2021.
32. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Press Release: Association Between KRAS/STK11/KEAP1 Mutations and Outcomes in POSEIDON: Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy in mNSCLC. IASLC News [Internet]. 2022. (12.02.2023). Verfügbar unter: <https://www.iaslc.org/iaslc-news/press-release/association-between-kras/stk11/keap1-mutations-and-outcomes-poseidon>. [Zugriff am: 12.02.2023]
 33. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) Stand: 19.12.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 21.09.2022]
 34. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf. [Zugriff am: 21.09.2022]
 35. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
 36. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002560.
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017.
 38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021.
 39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). 2021.
 40. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 K - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. 2020.
 41. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):447-61.

42. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Entnommen aus: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. Originalquelle nicht öffentlich verfügbar. 2014.
43. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nintedanib (Vargatef®) - Modul 3A - Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie. 2014.
44. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Crizotinib (XALKORI®) Modul 3A Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. 2015.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 378). 2016.
46. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, von der Schulenburg J-MG, Mezger J, et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1254-61.
47. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer.* 2021;152:174-84.
48. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand. 2022. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 21.09.2022]
49. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 21.09.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den 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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie^b				
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Durvalumab 1.500 mg wird 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (Woche 0, 3, 6, 9)	4 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Tremelimumab		Tremelimumab 75 mg wird 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (Woche 0, 3, 6, 9); eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden	4 Zyklen à 3 Wochen + 1 zusätzliche Gabe zu Woche 16	1 Tag je Zyklus
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab und unmittelbar im Anschluss an die Infusion mit nab-Paclitaxel)	4 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Cisplatin		Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab)	4 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intervenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	4 Zyklen à 3 Wochen	3 Tage je Zyklus
+ Gemcitabin		Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1 und 8)	4 Zyklen à 3 Wochen	2 Tage je Zyklus
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Carboplatin)	4 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<i>Mono-/Erhaltungstherapiephase</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Durvalumab 1.500 mg 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie bis zum Progress der Erkrankung (ab Woche 12)	10 ^a Zyklen à 4 Wochen	1 Tag je Zyklus
Pemetrexed ^c		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben bis zum Progress der Erkrankung (ab Woche 12)	10 ^a Zyklen à 4 Wochen	1 Tag je Zyklus

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Pembrolizumab-Monotherapie^d</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^{b, e}</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab 200 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Cisplatin		Cisplatin 80 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^{b, f}</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab 200 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
+ Paclitaxel		Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Nab-Paclitaxel		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	3 Tage je Zyklus
<i>Atezolizumab-Monotherapie^{d,g}</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Die Gabe von Atezolizumab erfolgt mit <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Initialdosis)	26,1 ^a Zyklen à 2 Wochen oder 17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen oder 13 ^a Zyklen à 4 Wochen ^h	1 Tag je Zyklus
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin^e</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Die Gabe von Atezolizumab erfolgt mit <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Initialdosis)	26,1 ^a Zyklen à 2 Wochen oder 17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen oder 13 ^a Zyklen à 4 Wochen ^h	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
+ Bevacizumab		Bevacizumab 15 mg/kg KG wird 1-mal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten (1. Zyklus), 60 Minuten (2. Zyklus), oder 30 Minuten (alle weiteren Zyklen) gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Paclitaxel		Paclitaxel 200 mg/m ² KOF wird 1-mal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	4 oder 6 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15 bis 60 Minuten gegeben	4 oder 6 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<i>Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin^e</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Die Gabe von Atezolizumab erfolgt mit <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Initialdosis)	26,1 ^a Zyklen à 2 Wochen oder 17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen oder 13 ^a Zyklen à 4 Wochen ^h	1 Tag je Zyklus
+ nab-Paclitaxel		nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	4 oder 6 Zyklen à 3 Wochen	3 Tage je Zyklus

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
+ Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15 bis 60 Minuten gegeben	4 oder 6 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie^{b,j}</i>				
Nivolumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Nivolumab 360 mg wird 1-mal alle 3 Wochen über 30 Minuten parenteral gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Ipilimumab		Ipilimumab 1 mg/kg wird 1-mal alle 6 Wochen über 30 Minuten parenteral gegeben	8,7 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	2 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
Cisplatin		Cisplatin 75-100 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	2 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Vinorelbin		Vinorelbin 25-30 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6-10 Minuten gegeben (an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8)	2 Zyklen à 3 Wochen	2 Tage je Zyklus
+ Gemcitabin		Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1 und 8)	2 Zyklen à 3 Wochen	2 Tage je Zyklus

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
+ Docetaxel		Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (gefolgt von Cisplatin)	2 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Paclitaxel		Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	2 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15) vor Carboplatin	2 Zyklen à 3 Wochen	3 Tage je Zyklus
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben (vor Cisplatin)	2 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
<i>Cemiplimab-Monotherapie^d</i>				
Cemiplimab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Cemiplimab 350 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	17,4 Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikumⁱ</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Vinorelbin		Vinorelbin 25-30 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6-10 Minuten gegeben (an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8)	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	2 Tage je Zyklus
+ Gemcitabin		Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1 und 8)	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	2 Tage je Zyklus
+ Docetaxel		Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxelⁱ</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Paclitaxel		Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	1 Tag je Zyklus
+ Nab-Paclitaxel		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	17,4 ^a Zyklen à 3 Wochen	3 Tage je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit benanntem Drittgenerationszytostatikum oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.</p> <p>c: Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen NSCLC, die während der platinbasierten Chemotherapie Pemetrexed erhalten haben, bekommen ab Woche 12 eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie.</p> <p>d: Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</p> <p>e: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC</p> <p>f: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC</p> <p>g: Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$, nur für Patient:innen PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen.</p> <p>h: Da sich für die Gabe von Atezolizumab in einer Dosierung von 1.680 mg alle vier Wochen (2-mal 840 mg pro Gabe, 13 Zyklen pro Jahr) Jahrestherapiekosten ergeben, die zwischen den Jahrestherapiekosten einer Gabe von 840 mg alle zwei Wochen und 1.200 mg alle drei Wochen liegen, werden im Folgenden nur die letzteren zwei Schemata betrachtet, um eine Spanne für die Jahrestherapiekosten zu bilden.</p> <p>i: Nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einem ECOG-PS ≥ 2</p> <p>j: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie

Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Die empfohlene Dosis von Durvalumab beträgt 1.500 mg und die empfohlene Dosis von Tremelimumab beträgt 75 mg. Durvalumab + Tremelimumab werden über vier Zyklen parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (zu Woche 0, 3, 6, 9) gegeben. Nach den vier Zyklen Kombinationstherapie wird Durvalumab 1.500 mg ab Woche 12 als Monotherapie alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben. Zu Woche 16 wird eine zusätzliche Dosis Tremelimumab 75 mg zusammen mit der sechsten Dosis Durvalumab gegeben. Die Behandlung mit Durvalumab erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität [2, 3].

Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die während der Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) zusätzlich Pemetrexed erhalten haben, bekommen ab Woche 12 Durvalumab 1.500 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität [2, 3].

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF einmal als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle drei Wochen für vier Zyklen [4, 5]. Die Dosis für Cisplatin beträgt 75-100 mg/m² KOF und wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten einmal alle drei Wochen für vier Zyklen gegeben [6]. Carbo-/Cisplatin soll nach der Gabe von Durvalumab verabreicht werden.

Nab-Paclitaxel + Carboplatin

Nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF wird in Kombination mit Carboplatin 500 mg/m² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus für insgesamt vier Zyklen gegeben [7].

Gemcitabin + Carboplatin oder Cisplatin

Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF wird in Kombination mit Carboplatin 500 mg/m² KOF oder Cisplatin 75 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus für insgesamt vier Zyklen gegeben [4-6, 8].

Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin

Pemetrexed 500 mg/m² KOF wird in Kombination mit Carboplatin 500 mg/m² KOF oder Cisplatin 75 mg/m² KOF an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für insgesamt vier Zyklen gegeben [4-6, 9]. Nach den vier Zyklen wird Pemetrexed 500 mg/m² KOF alle vier Wochen als intravenöse Infusion gegeben. Die Behandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF erfolgt in Kombination mit Durvalumab 1.500 mg bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität [2].

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patient:innen mit metastasierten NSCLC

Im Folgenden richten sich die Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% oder mit einer PD-L1-Expression \geq 50% nach den näheren Details in Tabelle 3-12.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (*Off-Label-Use*) als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC verordnungsfähig. Die empfohlene Dosierung von Carboplatin beträgt gemäß Anlage K bis zu 500 mg/m² KOF beziehungsweise *Area under the Curve* (AUC)=6 mg/ml x min [5]. In Anlehnung an die Tragenden Gründen zu bereits durchlaufenen Nutzenbewertungsverfahren des fortgeschrittenen NSCLC wird im vorliegenden Dossier eine Dosierung von einmal 500 mg/m² KOF alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) verwendet. Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird gemäß der Fachinformation zu Abraxane[®] für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mit einer Dosierung von AUC=6 mg min/ml empfohlen [7]. Da Carboplatin als Kombinationstherapie für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom zugelassen ist, wird zur Berechnung des Verbrauchs und den Jahrestherapiekosten auch für die Kombination mit nab-Paclitaxel die Dosierung Carboplatin 500 mg/m² KOF gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten herangezogen [5]. Dieses Vorgehen entspricht der Spruchpraxis des G-BA [10]. Da Carboplatin für die Behandlung des NSCLC nicht zugelassen und lediglich im *Off-Label-Use* verordnungsfähig ist, kann nicht auf die Empfehlungen der Fachinformation zu Carboplatin sowie der jeweiligen Drittgenerationszytostatika (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed) zurückgegriffen werden. Die empfohlene Dosierung Carboplatin 500 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion wurde dem Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten entnommen [5]. Die Dosierungen der Drittgenerationszytostatika werden wie in der Kombination mit Cisplatin herangezogen.

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Carboplatin ist in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms angezeigt [7]. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF und wird als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus über 30 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosis Carboplatin beträgt AUC=6 mg min/ml und wird an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus direkt im Anschluss an die nab-Paclitaxel-Infusion verabreicht [7]. Da Carboplatin als Kombinationstherapie für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom zugelassen ist, wird zur Berechnung des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten auch für die Kombination mit nab-Paclitaxel die Dosierung Carboplatin 500 mg/m² KOF gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht

zugelassenen Anwendungsgebieten herangezogen [5]. Dieses Vorgehen entspricht der Spruchpraxis des G-BA [10].

Pembrolizumab

Laut Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ sowie ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen zugelassen. Die empfohlene Dosierung von Pembrolizumab beträgt 200 mg und wird einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben [11]. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität [11].

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ist laut Fachinformation für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen bei erwachsenen Patienten angezeigt [11]. Die empfohlene Dosis Pembrolizumab beträgt 200 mg und wird alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht [11]. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Pemetrexed 500 mg/m² KOF und wird einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht [9]. Die platinhaltige Chemotherapie besteht aus der Gabe von entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem der Drittgenerationszytostatika (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel).

Gemäß Fachinformation ist Cisplatin für die Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zugelassen und wird einmal alle drei bis vier Wochen gegeben. Als typische Dosierung benennt die Fachinformation 80 mg/m² KOF, welche als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von sechs bis acht Stunden verabreicht wird [6]. Zur Berechnung des Jahresverbrauchs und der daraus resultierenden Jahrestherapiekosten dienen die Angaben der Fachinformation des jeweiligen Kombinationspartners. Je nachdem, welches Drittgenerationszytostatikum verabreicht wird, variiert die empfohlene Dosierung von 75-100 mg/m² KOF für Cisplatin [8, 9, 12-14]. In Kombination mit Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis Cisplatin 75 mg/m² KOF und wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusion mit Cisplatin erfolgt über einen Zeitraum von 2 Stunden und beginnt ca. 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus [9].

Die gemäß der jeweiligen Fachinformation empfohlene Dosierung für Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum wurde bereits unter dem Punkt *Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum* ausführlich dargestellt.

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ist laut Fachinformation für die Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten angezeigt. Die empfohlene Dosis Pembrolizumab beträgt

200 mg und wird alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht [11]. Die empfohlene Dosierung Carboplatin von 500 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten wurde dem Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten entnommen sowie der Fachinformation zu Carboplatin [4, 5].

Die empfohlene Dosierung Paclitaxel beträgt laut Fachinformation 175 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen und wird als intravenöse Infusion über drei Stunden verabreicht [13].

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF und wird als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus über 30 Minuten verabreicht [7].

Atezolizumab

Gemäß Fachinformation ist Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen, sowie ohne EGFR-Mutation oder ALK-Positivität, zugelassen. Die Gabe von Atezolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Erstanwendung) nach folgenden Schemata:

- 840 mg alle zwei Wochen oder
- 1.200 mg alle drei Wochen oder
- 1.680 mg alle vier Wochen.

Die Behandlung mit Atezolizumab erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität [15].

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin

Atezolizumab ist in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patient:innen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie indiziert. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Während der Induktionsphase erfolgt die Gabe von Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin einmal alle drei Wochen für vier oder sechs 21-Tage-Zyklen. In der anschließenden Erhaltungsphase wird Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab einmal alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität verabreicht [15].

Die Gabe von Atezolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Erstanwendung) nach folgenden Schemata:

- 840 mg alle zwei Wochen oder
- 1.200 mg alle drei Wochen oder

- 1.680 mg alle vier Wochen [15].

Bevacizumab wird in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten im ersten Zyklus verabreicht, bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsdauer im zweiten Zyklus auf 60 Minuten und in allen weiteren Zyklen auf 30 Minuten reduziert werden [15]. Die Gabe von Paclitaxel 200 mg/m² KOF erfolgt als intravenöse Infusion über drei Stunden [13, 15]. Die empfohlene Dosierung für Carboplatin von 500 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten wurde dem Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten entnommen sowie der Fachinformation zu Carboplatin [4, 5].

Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin

Atezolizumab ist in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patient:innen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Positivität indiziert. Während der Induktionsphase werden Atezolizumab und Carboplatin einmal, und nab-Paclitaxel dreimal (an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus) alle drei Wochen für vier oder sechs 21-Tage-Zyklen verabreicht. In der anschließenden Erhaltungsphase wird Atezolizumab als Monotherapie einmal alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität gegeben [15].

Die Gabe von Atezolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Erstanwendung) nach folgenden Schemata:

- 840 mg alle zwei Wochen oder
- 1.200 mg alle drei Wochen oder
- 1.680 mg alle vier Wochen [15].

Die empfohlene Dosis für nab-Paclitaxel beträgt 100 mg/m² KOF und wird an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht [7, 15]. Die empfohlene Dosierung für Carboplatin von 500 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten wurde dem Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten entnommen sowie der Fachinformation zu Carboplatin [4, 5].

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie

Nivolumab (OPDIVO®) ist in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) und zwei Zyklen platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten angezeigt, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen [16, 17]. Die empfohlene Dosis beträgt 360 mg Nivolumab als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle sechs Wochen und platinbasierte Chemotherapie alle drei Wochen. Nach zwei Zyklen platinbasierte Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

(Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Pemetrexed oder Paclitaxel) oder nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin, wird die Kombinationstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab bis zur Progression der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt [16, 17].

Zur Berechnung des Jahresverbrauchs und der daraus resultierenden Jahrestherapiekosten für die platinbasierte Therapie dienen die Angaben der Fachinformation des jeweiligen Kombinationspartners.

Die gemäß der jeweiligen Fachinformation empfohlene Dosierung für Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum wurde bereits unter dem Punkt *Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% und einem ECOG-PS 2* ausführlich dargestellt.

Für Cisplatin variiert die empfohlene Dosierung zwischen 75-100 mg/m² KOF, je nachdem welches Drittgenerationszytostatikum verabreicht wird [8, 9, 12-14].

Cisplatin + Vinorelbin

Cisplatin wird in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung des metastasierten NSCLC eingesetzt. Die empfohlene Dosis Cisplatin beträgt 80 mg/m² KOF und wird einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht [6]. Vinorelbin ist gemäß Fachinformation für die Behandlung des NSCLC (Stadium III oder IV) angezeigt [12]. Die empfohlene Dosierung beträgt laut Fachinformation 25-30 mg/m² KOF und wird an zwei Tagen eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, an Tag 1 und an Tag 5 oder Tag 8 [12].

Cisplatin + Gemcitabin

Cisplatin wird in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung des metastasierten NSCLC eingesetzt. Die empfohlene Dosis Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 alle drei Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht [8]. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder zum nächsten Behandlungszyklus erfolgen [8]. Die Gabe von Cisplatin 75-100 mg/m² KOF erfolgt einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion [8].

Cisplatin + Docetaxel

Cisplatin wird in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die empfohlene Dosis Docetaxel beträgt 75 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten [14]. Die Gabe von Cisplatin 75 mg/m² KOF erfolgt nach der Docetaxel-Infusion. Gemäß der Fachinformation von Docetaxel ist eine Begleitmedikation bestehend aus einem oralen Kortikosteroid, wie beispielsweise Dexamethason 8 mg zweimal täglich über drei Tage, beginnend einen Tag vor der ersten Gabe Docetaxel empfohlen [14].

Cisplatin + Paclitaxel

Cisplatin ist in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung für Patienten mit NSCLC angezeigt, die für eine potenziell kurative chirurgische Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht infrage kommen. Die empfohlene Dosierung Paclitaxel beträgt laut Fachinformation 175 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen und wird als intravenöse Infusion über drei Stunden verabreicht [13]. Die Gabe von Cisplatin 80 mg/m² KOF als intravenöse Infusion erfolgt nach der Paclitaxel Infusion, einmal alle drei Wochen [13].

Cisplatin + Pemetrexed

Cisplatin ist in Kombination mit Pemetrexed zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom angezeigt. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Pemetrexed 500 mg/m² KOF und wird einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosis Cisplatin beträgt 75 mg/m² KOF und wird ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusion mit Cisplatin erfolgt über einen Zeitraum von 2 Stunden und beginnt ca. 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus [9].

Cemiplimab

Cemiplimab ist laut Fachinformation als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK-, oder ROS1-Mutationen indiziert. Die empfohlene Dosis von Cemiplimab beträgt 350 mg und wird einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Behandlung mit Cemiplimab erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität [18].

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)
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie^a			
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Durvalumab 1.500 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (Woche 0, 3, 6, 9)	4
Tremelimumab		Tremelimumab 75 mg wird 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (Woche 0, 3, 6, 9); eine fünfte Dosis Tremelimumab 75 mg sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden	5
Cisplatin		Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Durvalumab)	4
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	4
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	12
+ Gemcitabin		Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1 und 8)	8
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben (im Anschluss an die Gabe von Carboplatin)	4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Mono-/Erhaltungstherapiephase</i>			
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Durvalumab 1.500 mg ^a wird 1-mal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben bis zum Progress der Erkrankung (ab Woche 12)	10 ^b
Pemetrexed ^c	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben bis zum Progress der Erkrankung	10 ^b
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
<i>Pembrolizumab Monotherapie^d</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab 200 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben	17,4 ^b
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^{a, e}</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab 200 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben	17,4 ^b
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^b
Cisplatin		Cisplatin 80 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	17,4 ^b
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben	17,4 ^b
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^f</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab 200 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben	17,4 ^b
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Paclitaxel		Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben	17,4 ^b
+ Nab-Paclitaxel		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15) vor Carboplatin	52,2 ^b
<i>Atezolizumab-Monotherapie^{d,g}</i>			
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Die Gabe von Atezolizumab erfolgt mit <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Initialdosis)	17,4-26,1 ^{b,h}
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin^e</i>			
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Die Gabe von Atezolizumab erfolgt mit <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Initialdosis)	17,4-26,1 ^{b,h}
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15 bis 60 Minuten gegeben	4-6
+ Bevacizumab		Bevacizumab 15 mg/kg wird 1-mal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten (1. Zyklus), 60 Minuten (2. Zyklus), oder 30 Minuten (alle weiteren Zyklen) gegeben	17,4 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Paclitaxel		Paclitaxel 200 mg/m ² KOF wird 1-mal alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	4-6
<i>Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin^e</i>			
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Die Gabe von Atezolizumab erfolgt mit <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1.200 mg alle drei Wochen oder • 1.680 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (60 Minuten bei Initialdosis)	17,4-26,1 ^{b,h}
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15 bis 60 Minuten gegeben	4-6
+ Nab-Paclitaxel		nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	12-18
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie^a</i>			
Nivolumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Nivolumab 360 mg wird 1-mal alle 3 Wochen parenteral gegeben	17,4 ^b
Ipilimumab		Ipilimumab 1 mg/kg wird 1-mal alle 6 Wochen parenteral gegeben	8,7 ^b
Cisplatin		Cisplatin 75-100 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 min gegeben	2
Carboplatin		Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	2
+ Vinorelbin		Vinorelbin 25-30 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben (an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8)	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Gemcitabin		Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1 und 8)	4
+ Docetaxel		Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (gefolgt von Cisplatin)	2
+ Paclitaxel		Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	2
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben (vor Cisplatin)	2
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15)	6
<i>Cemiplimab-Monotherapie^d</i>			
Cemiplimab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Cemiplimab 350 mg wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben	17,4 ^b
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikumⁱ</i>			
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^b
+ Vinorelbin		Vinorelbin 25-30 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben (an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8)	34,8 ^b
+ Gemcitabin		Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1 und 8)	34,8 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Docetaxel		Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben (gefolgt von Cisplatin)	17,4 ^b
+ Pemetrexed		Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 min gegeben (vor Cisplatin)	17,4 ^b
<i>Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^f</i>			
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 15-60 min gegeben	17,4 ^b
+ Paclitaxel		Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 3 Stunden gegeben	17,4 ^b
+ Nab-Paclitaxel		Nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 min gegeben (an Tag 1, 8 und 15) vor Carboplatin	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: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit benanntem Drittgenerationszytostatikum oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</p> <p>b: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>c: Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen NSCLC, die während der platinbasierten Chemotherapie Pemetrexed erhalten haben, bekommen ab Woche 12 eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie.</p> <p>d: Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</p> <p>e: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC</p> <p>f: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC</p> <p>g: Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$, nur für Patient:innen PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>h: Da sich für die Gabe von Atezolizumab in einer Dosierung von 1.680 mg alle vier Wochen (2-mal 840 mg pro Gabe, 13 Zyklen pro Jahr) Jahrestherapiekosten ergeben, die zwischen den Jahrestherapiekosten einer Gabe von 840 mg alle zwei Wochen und 1.200 mg alle drei Wochen liegen, werden im Folgenden nur die letzteren zwei Schemata betrachtet, um eine Spanne für die Jahrestherapiekosten zu bilden.</p> <p>i: Nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einem ECOG-PS 2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie^b				
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	4	1.500 mg 3 x 500 mg	4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg, Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg Durvalumab Gesamtverbrauch Kombinationstherapie (Woche 0, 3, 6, 9): 6.000 mg
Tremelimumab		5	75 mg 3 x 25 mg	5 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 25 mg Gesamtverbrauch: 15 Durchstechflaschen à 25 mg Tremelimumab Gesamtverbrauch Kombinationstherapie (Woche 0, 3, 6, 9, 16): 375 mg
Cisplatin		4	75 mg/m ² KOF (143 mg) 1x 50 mg + 1x 100 mg	4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch: 4 Durchstechflaschen à 50 mg 4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		4	500 mg/m ² KOF (955 mg) 2x 50 mg + 2x 450 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg + 2 Durchstechflaschen à 450 mg, Gesamtverbrauch: 8 Durchstechflaschen à 50 mg + 8 Durchstechflasche à 450 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		12	100 mg/m ² KOF (191 mg) 2x 100 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 24 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg
+ Gemcitabin		8	1.250 mg/m ² KOF (2.388 mg) 2x 1.000 mg + 2x 200 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg 2 Durchstechflaschen à 200 mg Gesamtverbrauch: 16 Durchstechflaschen à 1.000 mg 16 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 19.200 mg
+ Pemetrexed		4	500 mg/m ² KOF (955 mg) 1x 1.000 mg	4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 4 Durchstechflaschen à 1.000 mg Verbrauch während CTx: 4.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Mono-/Erhaltungstherapiephase</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	10	1.500 mg 3x 500 mg	10 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg, Gesamtverbrauch: 30 Durchstechflaschen à 10 ml mit 500 mg Durvalumab Gesamtverbrauch Monotherapie: 15.000 mg
Pemetrexed ^c		10	500 mg/m ² KOF (955 mg) 1x 1.000 mg	10 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 10 Durchstechflaschen à 1.000 mg Verbrauch nach CTx: 10.000 mg Verbrauch im Jahr 1: 14.000 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
<i>Pembrolizumab-Monotherapie^d</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	200 mg 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^{b, e}</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	200 mg 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		17,4 ^a	500 mg/m ² KOF (955 mg) 2x 50 mg 2x 450 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 50 mg 34,8 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg
Cisplatin		17,4 ^a	75 mg/m ² KOF (143 mg) 1x 50 mg 1x 100 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg 17,4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 2.610 mg
+ Pemetrexed		17,4 ^a	500 mg/m ² KOF (955 mg) 1x 1.000 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^f</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	200 mg 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 3.480 mg
Carboplatin		17,4 ^a	500 mg/m ² KOF (955 mg) 2x 50 mg 2x 450 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 50 mg 34,8 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Paclitaxel		17,4 ^a	175 mg/m ² KOF (334 mg) 1x 150 mg 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 150 mg 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg
+ Nab-Paclitaxel		52,2 ^a	100 mg/m ² KOF (191 mg) 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 104,4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 10.440 mg
<i>Atezolizumab-Monotherapie^g</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	1.200 mg 1x 1.200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.200 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
		26,1 ^a	840 mg 1x 840 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 840 mg Gesamtverbrauch: 26,1 Durchstechflaschen à 840 mg Jahresverbrauch: 21.924 mg
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin^e</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	1.200 mg 1x 1.200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.200 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		26,1 ^a	840 mg 1x 840 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 840 mg Gesamtverbrauch: 26,1 Durchstechflaschen à 840 mg Jahresverbrauch: 21.924 mg
Carboplatin		4	500 mg/m ² KOF (955 mg) 2x 50 mg 2x 450 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 450 mg 2 Durchstechflaschen à 50 mg Gesamtverbrauch: 8 Durchstechflaschen à 450 mg 8 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
		6		6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 450 mg 12 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 6.000 mg
+ Bevacizumab		17,4 ^a	15 mg/kg KG (1.170 mg) 3x 400 mg	17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
+ Paclitaxel		4	200 mg/m ² KOF (382 mg) 4x 100 mg	4 Zyklen x 4 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch: 16 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 1.600 mg
		6		6 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch: 24 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin^e</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	1.200 mg 1x 1.200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.200 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg Jahresverbrauch: 20.880 mg
		26,1 ^a	840 mg 1x 840 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 840 mg Gesamtverbrauch: 26,1 Durchstechflaschen à 840 mg Jahresverbrauch: 21.924 mg
Carboplatin		4	500 mg/m ² KOF (955 mg) 2x 50 mg 2x 450 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 450 mg 2 Durchstechflaschen à 50 mg Gesamtverbrauch: 8 Durchstechflaschen à 450 mg 8 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
		6		6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 450 mg 12 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 6.000 mg
+ Nab-Paclitaxel		12	100 mg/m ² KOF (191 mg) 2x 100 mg	4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 24 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 2.400 mg
		18		6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch 36 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 3.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie^b</i>				
Nivolumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	360 mg 3x 120 mg	17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 120 mg Gesamtverbrauch: 52,2 Durchstechflaschen à 120 mg Jahresverbrauch: 6.264 mg
Ipilimumab		8,7 ^a	1 mg/kg (78 mg) 2x 50 mg	8,7 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 50 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresverbrauch: 870 mg
Cisplatin ¹		2	75-100 mg/m ² KOF 75 mg/m ² KOF (143 mg) 1x 50 mg + 1x 100 mg	2 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch: 2 Durchstechflaschen à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 300 mg
			80 mg/m ² KOF (153 mg) 1x 10 mg + 1x 50 mg + 1x 100 mg	2 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 10 mg 1 Durchstechflasche à 50 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg Gesamtverbrauch: 2 Durchstechflaschen à 10 mg 2 Durchstechflaschen à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 320 mg
			100 mg/m ² KOF (191 mg) 2x 100 mg	2 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin		2	500 mg/m ² KOF (950 mg) 1x 50 mg 2x 450 mg	2 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 2 Durchstechflaschen à 50 mg 4 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 1.900 mg
+ Vinorelbin		4	25-30 mg/m ² KOF (48-57 mg) 48 mg: 1x 50 mg 57 mg: 1x 50 mg + 1x 10 mg	2 Zyklen x Niedrige Dosis: 2 Durchstechflasche à 50 mg Höhere Dosis: 2 Durchstechflaschen à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 10 mg Gesamtverbrauch: Niedrige Dosis: 4 Durchstechflachen à 50 mg Höhere Dosis: 4 Durchstechflachen à 50 mg 4 Durchstechflachen à 10 mg Jahresverbrauch: 200-240 mg
+ Gemcitabin		4	1.250 mg/m ² KOF (2.388 mg) 2x 1.000 mg + 2x 200 mg	2 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 1.000 mg 4 Durchstechflaschen à 200 mg Gesamtverbrauch: 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg 8 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 9.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Docetaxel		2	75 mg/m ² KOF (143 mg) 2x 80 mg	2 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg Gesamtverbrauch: 4 Durchstechflaschen à 80 mg Jahresverbrauch: 320 mg:
+ Paclitaxel		2	175 mg/m ² KOF (334 mg) 1x 150 mg + 2x 100 mg	2 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 2 Durchstechflaschen à 150 mg 4 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 700 mg
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		6	100 mg/m ² KOF (191 mg) 2x 100 mg	2 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 12 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 1.200 mg
+ Pemetrexed		2	500 mg/m ² KOF (955 mg) 1x 1.000 mg	2 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg Gesamtverbrauch 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresverbrauch: 2.000 mg
<i>Cemiplimab-Monotherapie^d</i>				
Cemiplimab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	350 mg 1x 350 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 350 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 350 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum¹</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	500 mg/m ² KOF (950 mg) 1x 50 mg + 2x 450 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg 34,8 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 16.530 mg
+ Vinorelbin		34,8 ^a	25-30 mg/m ² KOF (48-57 mg) 48 mg: 1x 50 mg 57 mg: 1x 50 mg + 1x 10 mg	17,4 Zyklen Niedrige Dosis (48 mg): 2 Durchstechflaschen à 50 mg Höhere Dosis (57 mg): 2 Durchstechflaschen à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 10 mg Gesamtverbrauch: Niedrige Dosis: 34,8 Durchstechflaschen à 50 mg Höhere Dosis: 34,8 Durchstechflaschen à 50 mg 34,8 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresverbrauch: 1.740-2.088 mg
+ Gemcitabin		34,8 ^a	1.250 mg/m ² KOF (2.388 mg) 2x 1.000 mg + 2x 200 mg	17,4 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 1.000 mg 4 Durchstechflaschen à 200 mg Gesamtverbrauch: 69,6 Durchstechflaschen à 1.000 mg 69,6 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresverbrauch: 83.520 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Docetaxel		17,4 ^a	75 mg/m ² KOF (143 mg) 2x 80 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 80 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg Jahresverbrauch: 2.784 mg
+ Pemetrexed		17,4 ^a	500 mg/m ² KOF (955 mg) 1x 1.000 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 1.000 mg Jahresverbrauch: 17.400 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^f</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	17,4 ^a	500 mg/m ² KOF (950 mg) 1x 50 mg + 2x 450 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg 2 Durchstechflaschen à 450 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 50 mg 34,8 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresverbrauch: 16.530 mg
+ Paclitaxel		17,4 ^a	175 mg/m ² KOF (334 mg) 1x 150 mg + 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 150 mg 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresverbrauch: 6.090 mg
+ Nab-Paclitaxel		52,2 ^a	100 mg/m ² KOF (191 mg) 2x 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch: 104,4 Durchstechflaschen à 100 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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>b: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit benanntem Drittgenerationszytostatikum oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</p> <p>c: Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen NSCLC, die während der platinbasierten Chemotherapie Pemetrexed erhalten haben, bekommen ab Woche 12 eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie.</p> <p>d: Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</p> <p>e: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC</p> <p>f: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC</p> <p>g: Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$, nur für Patient:innen PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>h: Da sich für die Gabe von Atezolizumab in einer Dosierung von 1.680 mg alle vier Wochen (2-mal 840 mg pro Gabe, 13 Zyklen pro Jahr) Jahrestherapiekosten ergeben, die zwischen den Jahrestherapiekosten einer Gabe von 840 mg alle zwei Wochen und 1.200 mg alle drei Wochen liegen, werden im Folgenden nur die letzteren zwei Schemata betrachtet, um eine Spanne für die Jahrestherapiekosten zu bilden.</p> <p>i: Cisplatin wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 75-100 mg/m² KOF empfohlen. Zur Berechnung des Verbrauchs von Cisplatin im jeweiligen Therapieregime wird sich an den Fachinformationen der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und nab-Paclitaxel) orientiert.</p> <p>j: Nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einem ECOG-PS 2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>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 (1989) [19].

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

Laut Mikrozensus 2021 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 69,2 kg und für Männern 85,9 kg genannt [20].

Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer insgesamt, mit der sich der Jahresverbrauch ermitteln lässt.

Anmerkungen

Durvalumab

Kombinationstherapie (über vier Zyklen)

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).

Monotherapie

Im Anschluss an die Kombinationstherapie (ab Woche 12) wird Durvalumab in derselben Dosierung (1.500 mg) 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.

Tremelimumab

Kombinationstherapie (über vier Zyklen, zusätzlich einmal in Woche 16)

Die Gabe von Tremelimumab in einer Dosierung von 75 mg erfolgt über vier Zyklen als intravenöse Infusion in Kombination mit Durvalumab und platinbasierte Chemotherapie einmal alle drei Wochen über 60 Minuten [3]. Hierbei wird Tremelimumab zuerst verabreicht, gefolgt von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie. Eine zusätzliche Dosis Tremelimumab 75 mg wird zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab in Woche 16 als intravenöse Infusion von jeweils 60 Minuten gegeben [2, 3].

Carboplatin

Die Gabe von Carboplatin erfolgt in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 15-60 Minuten einmal alle drei Wochen (in Kombination mit Durvalumab + Tremelimumab für maximal vier Zyklen) im Anschluss an die Gabe von Durvalumab + Tremelimumab.

Für die Kombinationstherapie mit Durvalumab + Tremelimumab ergibt sich ein Verbrauch von 4.000 mg pro Jahr. Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum und einer Dosierung von 500 mg/m² KOF [5] liegt der jährliche Verbrauch von Carboplatin bei 16.530 mg. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel empfiehlt die Fachinformation zu nab-Paclitaxel eine Dosierung Carboplatin von AUC = 6 mg min/ml [7]. Da Carboplatin als Kombinationstherapie für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom nicht zugelassen ist, wird zur Berechnung des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten auch für die Kombination mit nab-Paclitaxel die Dosierung Carboplatin 500 mg/m² KOF gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten herangezogen [5]. Dieses Vorgehen entspricht der Spruchpraxis des G-BA [10].

Cisplatin

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

Als Verbrauch ergibt sich für die Kombination mit Durvalumab + Tremelimumab 600 mg pro Jahr. Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum variiert die empfohlene Dosierung von Cisplatin zwischen 75-100 mg/m² KOF. Der jährliche Verbrauch liegt zwischen 2.610-3.480 mg.

Nab-Paclitaxel

Die Gabe von nab-Paclitaxel erfolgt in Kombination mit Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen für maximal vier Zyklen. Der jährliche Durchschnittsverbrauch liegt bei 2.400 mg.

Gemcitabin

Die Gabe von Gemcitabin erfolgt in Kombination mit Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin oder Cisplatin in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion zweimal alle drei Wochen für maximal vier Zyklen. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 19.200 mg.

Pemetrexed

Die Gabe von Pemetrexed erfolgt in Kombination mit Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin oder Cisplatin in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen für maximal vier Zyklen.

Für Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie erfolgt im Anschluss daran die Erhaltungstherapie, bestehend aus einer Kombination von Durvalumab 1.500 mg und Pemetrexed 500 mg/m² KOF. Die Gabe erfolgt einmal alle vier Wochen. Die annualisierte Erhaltungstherapie beläuft sich auf insgesamt zehn Zyklen, sodass insgesamt 14 Zyklen gegeben werden. Daraus ergibt sich für Pemetrexed ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.000 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie		
Durvalumab		
IMFINZI® 500 mg	2.167,35 €	1.958,80 € (2.167,35 € - 206,55 € ^a - 2,00 € ^b)
Tremelimumab		
Tremelimumab AstraZeneca 25 mg	2.329,54 €	2.105,11 € (2.329,54 € - 222,43 € ^a - 2,00 € ^b)
Carboplatin		
Carboplatin Bendalis 50 mg	34,63 €	31,52 € (34,63 € - 1,11 € ^a - 2,00 € ^b)
Carboplatin Bendalis 450 mg	228,21 €	215,92 € (228,21 € - 10,29 € ^a - 2,00 € ^b)
Cisplatin		
Cisplatin Neocorp 50 mg	47,70 €	41,09 € (47,70 € - 4,61 € ^a - 2,00 € ^b)
Cisplatin Neocorp 100 mg	84,10 €	72,88 € (84,10 € - 9,22 € ^a - 2,00 € ^b)
Nab-Paclitaxel		
Abraxane® 100 mg	429,33 €	374,42 € (429,33 € - 52,91 € ^a - 2,00 € ^b)
Gemcitabin		
Gemcitabin AqVida 200 mg	28,81 €	25,98 € (28,81 € - 0,83 € ^a - 2,00 € ^b)
Gemcitabin AqVida 1.000 mg	102,32 €	89,70 € (102,32 € - 10,62 € ^a - 2,00 € ^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
Pemetrexed		
Pemetrexed Stada 1.000 mg	2.239,34 €	2.130,54 € (2.239,34 € - 106,80 € ^a - 2,00 € ^b)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Pembrolizumab		
KEYTRUDA® 200 mg	2.974,79 €	2.687,19 € (2.974,79 € - 285,60 € ^a - 2,00 € ^b)
Atezolizumab		
TECENTRIQ® 840 mg	3.040,90 €	2.746,83 € (292,07 € ^a ; 2,00 € ^b)
TECENTRIQ® 1.200 mg	4.319,46 €	3.900,21 € (417,25 € ^a ; 2,00 € ^b)
Bevacizumab		
AYBINTIO® 400 mg	1.553,30 €	1.404,87 € (146,43 € ^a ; 2,00 € ^b)
Cemiplimab		
LIBTAYO® 350 mg	4.549,10 €	4.107,37 € (439,73 € ^a ; 2,00 € ^b)
Cisplatin		
Cisplatin Neocorp 10 mg	18,56 €	16,21 € (18,56 € - 0,35 € ^a - 2,00 € ^b)
Cisplatin Neocorp 50 mg	47,70 €	41,09 € (47,70 € - 4,61 € ^a - 2,00 € ^b)
Cisplatin Neocorp 100 mg	84,10 €	72,88 € (84,10 € - 9,22 € ^a - 2,00 € ^b)
Carboplatin		
Carboplatin Bendalis 50 mg	34,63 €	31,52 € (34,63 € - 1,11 € ^a - 2,00 € ^b)
Carboplatin Bendalis 450 mg	228,21 €	215,92 € (228,21 € - 10,29 € ^a - 2,00 € ^b)
Vinorelbin		
Vinorelbin Accord 10 mg	38,87 €	35,56 € (38,87 € - 1,31 € ^a - 2,00 € ^b)
Vinorelbin Accord 50 mg	152,61 €	143,90 € (152,61 € - 6,71 € ^a - 2,00 € ^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
Vinorelbin axios 10 mg (10er Packung)	293,98 €	278,56 € (13,42 € ^a ; 2,00 € ^b)
Vinorelbin axios 50 mg (10er Packung)	1.424,53 €	1.355,46 € (67,07 € ^a ; 2,00 € ^b)
Gemcitabin		
Gemcitabin AqVida 200 mg	28,81 €	25,98 € (28,81 € - 0,83 € ^a - 2,00 € ^b)
Gemcitabin AqVida 1.000 mg	102,32 €	89,70 € (102,32 € - 10,62 € ^a - 2,00 € ^b)
Docetaxel		
Docetaxel Aurobindo 80 mg	415,86 €	394,66 € (415,86 € - 19,20 € ^a - 2,00 € ^b)
Paclitaxel		
Paclitaxel AqVida 100 mg	289,43 €	274,23 € (289,43 € - 13,20 € ^a - 2,00 € ^b)
Paclitaxel AqVida 150 mg	450,83 €	427,97 € (450,83 € - 20,86 € ^a - 2,00 € ^b)
Pemetrexed		
Pemetrexed Stada 1.000 mg	2.239,34 €	2.130,54 € (2.239,34 € - 106,80 € ^a - 2,00 € ^b)
Nab-Paclitaxel		
Abraxane® 100 mg	429,33 €	374,42 € (429,33 € - 52,91 € ^a - 2,00 € ^b)
Nivolumab		
OPDIVO® 120 mg	1.546,93 €	1.399,12 € (1.546,93 € - 145,81 € ^a - 2,00 € ^b)
Ipilimumab		
YERVOY® 50 mg	3.489,20 €	3.151,24 € (3.489,20 € - 355,96 € ^a - 2,00 € ^b)
<p>a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. Abweichend von Absatz 1 beträgt der Apothekenrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel für den Zeitraum vom 01. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 2,00 €.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p>		

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. Januar 2023.

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. Nach § 130 SGB V Absatz 1a beträgt der Apothekenrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel abweichend von Absatz 1 für den Zeitraum vom 01. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 2,00 € und wird bei der Kostenberechnung berücksichtigt.

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 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie^b				
<i>Kombinationstherapie</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	4
Tremelimumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	5
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	5
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^c	1	4

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 ^a
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	1	4
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.- Lsg., 375 ml/Tag	1	4
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	12
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^c	3	12
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^c	2	8
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^c	1	4
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	3	12
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (84 Tage)	21	84

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

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 ^a	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der Behandlung mit Pemetrexed und nach jedem 3. Zyklus)	1	2	
<i>Mono-/Erhaltungstherapiephase</i>					
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR- Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	10	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^c	1	10	
Pemetrexed ^d	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR- Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	10	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^c	1	10	
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>			
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	3	30	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (281 Tage)	21	281	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der Behandlung mit Pemetrexed und nach jedem 3. Zyklus)	1	3	

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 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Pembrolizumab-Monotherapie^e</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^{b,f}</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^c	1	17,4

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 ^a
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	1	17,4
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.- Lsg., 375 ml/Tag	1	17,4
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^c	1	17,4
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	3	52,2
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (365 Tage)	21	365
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	1	6,8
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel[§]</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR- Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^c	1	17,4

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 ^a	
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4	
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^c	1	17,4	
<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>					
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	1	17,4	
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	1	17,4	
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	1	17,4	
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	52,2	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	3	52,2	

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 ^a
<i>Atezolizumab-Monotherapie^{e,h}</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 (1.200 mg alle 21 Tage)
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1 (840 mg alle 14 Tage)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	1 (Initialdosis)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	16,4 (1.200 mg alle 21 Tage)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	25,1 (840 mg alle 14 Tage)
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin^f</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 (1.200 mg alle 21 Tage)
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1 (840 mg alle 14 Tage)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	1 (Initialdosis)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	16,4 (1.200 mg alle 21 Tage)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	25,1 (840 mg alle 14 Tage)

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 ^a	
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4-6	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	4-6	
+ Bevacizumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	2 (die ersten zwei Dosen)	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	15,4	
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4-6	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^c	1	4-6	
<i>Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin^f</i>					
Atezolizumab		Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4 (1.200 mg alle 21 Tage)
			Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1 (840 mg alle 14 Tage)

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 ^a
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	1 (Initialdosis)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	16,4 (1.200 mg alle 21 Tage)
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	25,1 (840 mg alle 14 Tage)
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4-6
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	4-6
+ Nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	12-18
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	3	12-18
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie^b</i>				
Nivolumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4

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 ^a	
Ipilimumab		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8,7	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	8,7	
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	2	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	2	
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	2	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^d	1	2	
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>			
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	1	4	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	1	4	

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 ^a	
+ Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	4	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	2	4	
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	4	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	2	4	
+ Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	2	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	2	
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	2	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^c	1	2	
		<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>			
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	1	17,4	
	Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	1	17,4		

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 ^a
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	1	17,4
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	2	2
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	2
<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>				
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	3	6
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (68 Tage)	21	68
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	1	1
<i>Cemiplimab-Monotherapie^e</i>				
Cemiplimab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4

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

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 ^a
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikumⁱ</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4
+ Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	2	34,8
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	2	34,8
+ Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	1	17,4
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4

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 ^a	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4	
<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>					
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	3	52,2	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (365 Tage)	21	365	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der Behandlung mit Pemetrexed und nach jedem 3. Zyklus)	1	6,8	
<i>Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab Paclitaxelⁱ</i>					
Carboplatin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	1	17,4	
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^c	1	17,4	
<i>Prä-/ Begleitmedikation</i>					
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	1	17,4	
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	1	17,4	

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 ^a
+ Nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ^c	3	52,2
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	52,2

a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie

b: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit benanntem Drittgenerationszytostatikum oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der Fachinformation der jeweiligen Therapie ermittelt. Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV Kosten sowie der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Therapieregimes werden die Infusionszeiten der einzelnen Wirkstoffe, die am gleichen Behandlungstag und über denselben Zugang erfolgen, aufaddiert. Für die Summe der Infusionsdauer des Therapieregimes wird die EBM-Ziffer herangezogen, welche die gesamte Infusionsdauer abdeckt und zur Berechnung der Infusionskosten herangezogen.

d: Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen NSCLC, die während der platinbasierten Chemotherapie Pemetrexed erhalten haben, bekommen ab Woche 12 eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie.

e: Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

f: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC

g: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC

h: Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$, nur für Patient:innen PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen

i: Nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einem ECOG-PS 2

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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. regelmäßige 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 100 € berechnet [21]. Entsprechend den Fachinformationen werden sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie als intravenöse Infusion verabreicht, sodass Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen [2-4, 6-9, 11-18, 22].

Cisplatin

Prämedikation

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 l/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 l/m² KOF einer Lösung aus 0,9% Natriumchlorid und 5% Glucose im Verhältnis 1:1,5 vorgesehen [6].

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 [6].

Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als sechs Stunden

Laut Fachinformation wird Cisplatin als intravenöse Infusion über eine Dauer von einer Stunde verabreicht. Darüber hinaus erhalten die Patient:innen die notwendige Prä- und Posthydratation. Für die praxisklinische Betreuung von mehr als sechs Stunden sind gemäß EBM-Ziffer 01512 146,35 € abrechnungsfähig.

Pemetrexed

Prämedikation

Laut Fachinformation muss vor der Pemetrexed-Behandlung (am Tag vor sowie am Tag der Behandlung mit Pemetrexed) zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen eine Behandlung mit einem Kortikosteroid erfolgen, welches einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entspricht. Weiterhin müssen Patient:innen, die eine Behandlung mit Pemetrexed erhalten, zur Reduktion der Toxizität zusätzliche Vitamine erhalten. Laut Fachinformation müssen die Patient:innen täglich Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure erhalten. Die empfohlene Dosis Folsäure beträgt 350 bis 1.000 µg. Sieben Tage vor der ersten Pemetrexed-Infusion müssen die Patient:innen mindestens fünf Dosen Folsäure erhalten. Die Behandlung mit Folsäure muss während der Pemetrexed Behandlung fortgesetzt werden sowie bis 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Infusion erfolgen. Zudem müssen die

Patienten 1.000 µg Vitamin B12 i.m. in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Infusion erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus [9].

Paclitaxel

Prämedikation

Laut Fachinformation müssen alle Patient:innen vor der Behandlung mit Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten erhalten [13].

Hierbei erfolgt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason entweder als orale Gabe oder intravenös. Die orale Gabe Dexamethason sollte zwölf bis sechs Stunden vor der Paclitaxel-Infusion gegeben werden. Die intravenöse Gabe Dexamethason erfolgt ca. 30-60 Minuten vorher. Die intravenöse Prämedikationen mit 50 mg/Tag Diphenhydramin und 50 mg Ranitidin werden 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe verabreicht.

Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als zwei Stunden

Laut Fachinformation wird Paclitaxel als intravenöse Infusion über eine Dauer von drei Stunden verabreicht [13]. Darüber hinaus werden die Patient:innen während der notwendigen Prämedikationen betreut. Für die praxisklinische Betreuung von mehr als zwei Stunden sind gemäß der EBM-Ziffer 01510 49,91 € abrechnungsfähig.

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 (Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	50,91 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512)	149,27 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Cisplatin Prä- und Begleitmedikation</i>	
Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	21,15 €-31,65 €
Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 37,5 g	8,61 €
<i>Paclitaxel Prä- und Begleitmedikation</i>	
Dexamethason TAD 20 mg Tabletten 1x pro 21-Tage-Zyklus 2x 20 mg p.o. vor der Behandlung mit Pemetrexed	4,33 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg. 1 mg/10 kg i.v. 1x pro 21-Tage-Zyklus	6,34 €
H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp. 300 mg i.v. 1x pro 21-Tage-Zyklus	3,47 €
<i>Pemetrexed Prä- und Begleitmedikation</i>	
Dexamethason 4 mg Galen Tabletten 2x täglich p.o.	1,44 €
FOLSÄURE 400 µg Micro Dot Tabletten 350-1.000 µg 1x täglich während der Therapie mit Pemetrexed sowie mind. 5x vor und 21x nach Therapiebeginn	0,08 €
Vitamin B12 AAA 1000 µg Ampullen 1x 1.000 µg vor der Behandlung mit Pemetrexed sowie nach jedem 3. Behandlungszyklus	0,73 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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. Januar 2023), dem EBM (Stand 01. Quartal 2023) und dem Beschluss zur Hilfstaxe des G-BA [21, 23].

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 GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie			
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	900,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.600,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^{a,b}	203,64 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^b an Tag 8 und 15	61,60 €
		Summe	2.765,24 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	900,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.200,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^{a,c}	597,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^c an Tag 8	30,80 €
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>	
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	84,60 €-126,60 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €
		Summe	2.898,53-2.940,53 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	900,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.200,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^{a,c}	203,64 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c an Tag 8	30,80 €
		Summe	2.334,44 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	900,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	800,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	203,64 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>	
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	72,10 €
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (84 Tage)	14,00 €-28,00 €
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der Behandlung mit Pemetrexed und nach jedem 3. Zyklus)	7,34 €
		Summe	1.997,08 €-2.011,08 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	900,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	800,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^a	597,08 €
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>	
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	84,60 €-126,60 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>	
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	72,10 €
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (84 Tage)	14,00 €-28,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der Behandlung mit Pemetrexed und nach jedem 3. Zyklus)	7,34 €	
		Summe	2.561,17 €-2.617,17 €	
<i>Mono-/Erhaltungstherapiephase</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.000,00 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	189,60 €	
		Summe	1.189,60 €	
Pemetrexed ^d	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.000,00 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	77,00 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	72,33 €	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (281 Tage)	28,00 €-70,00 €	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (nach jedem 3. Zyklus)	7,34 €	
		Summe	1.184,67 €-1.226,67 €	
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie Teilpopulation</i>				
<i>Pembrolizumab-Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	133,98 €	
		Summe	1.873,98 €	
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin</i>				
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfsteuer)	1.740,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfsteuer)	3.480,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM- Ziffer 01512) ^a	2.597,30 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	368,01 €-550,71 €	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.- Lsg., 375 ml/Tag	149,73 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	75,27 €	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (365 Tage)	28,39-85,17 €	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	4,99 €	
		Summe	8.443,69 €-8.683,17 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin</i>				
Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^a	885,83 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	75,27 €	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (365 Tage)	28,39-85,17 €	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	4,99 €	
		Summe	6.214,48 €-6.271,26 €	
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin</i>				
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^a	885,83 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Paclitaxel</i>		
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	75,40 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	110,39 €
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	60,45 €
		Summe	6.352,07 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin</i>			
Pembrolizumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6.960,00 €
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^a	885,83 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) an Tag 8 und 15 ^b	267,96 €
		Summe	9.853,79 €
<i>Atezolizumab-Monotherapie</i>			
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €-2.610,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101)	18,96 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	126,28 €-193,27 €
		Summe	1.885,24 €-2.822,23 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin</i>				
Atezolizumab + Carboplatin + Bevacizumab + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.480,00 €-4.350,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	800 €-1.200 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^a	203,64 €-305,46 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^f	18,96 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^f	229,46 €-281,05 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Paclitaxel</i>		
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	108,34 €	
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	31,72 €-47,58 €	
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	17,37 €-34,74 €	
		Summe	4.889,49 €-6.346,13 €	
<i>Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin</i>				
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €-2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.600 €-2.400 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^{a,f}	94,80 €-132,72 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) ^{b,f}	187,88 €-285,67 €	
		Summe	3.622,68 €-5.428,39 €	
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie</i>				
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	600,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^{a,c,e}	298,54 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^d	127,03 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	66,99 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) an Tag 5 oder 8 ^{c,e}	15,40 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	42,30 €-63,30 €	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €	
		Summe	3.846,31 €-3.867,31 €	
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	600,00 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)		
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^{a,c,e}	298,54 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^e	127,03 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) an Tag 8 ^{c,e}	15,40 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	66,99 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	42,30 €-63,30 €	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €	
		Summe	3.846,31 €-3.867,31 €	
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer 01512) ^{a,c,e}	298,54 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^e	127,03 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	66,99 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	42,30 €-63,30 €	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €	
		Summe	3.630,91 €-3.651,91 €	
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM- Ziffer 01512) ^{a,c,e}	298,54 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^c	127,03 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Paclitaxel</i>		
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	108,34 €	
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	15,86 €	
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	17,37 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	42,30 €-63,30 €	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.- Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €	
		Summe	3.772,48 €-3.793,48 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM- Ziffer 01512) ^{a,c,e}	298,54 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^e	127,03 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.) (1 Tag vorher; am Tag der Behandlung; 1 Tag nachher)	72,10 €	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (68 Tage)	14,00 €-28,00 €	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	7,34 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Cisplatin</i>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	42,30 €-63,30 €	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.- Lsg., 375 ml/Tag	86,05 €	
		Summe	3.724,35 €-3.759,35 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	600,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^{a,c,e}	101,82 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^e	127,03 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) an Tag 5 oder 8 ^{c,e}	15,40 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €
		Summe	3.521,24 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	600,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^{a,c,e}	101,82 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^e	127,03 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) an Tag 8 ^{c,e}	15,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €
		Summe	3.521,24 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^{a,c,e}	101,82 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^e	127,03 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €
		Summe	3.305,84 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^{a,c,e}	101,82 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^e	127,03 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<i>Prä-/Begleitmedikation Paclitaxel</i>	
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	108,34 €
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	15,86 €
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	17,37 €
		Summe	3.447,41 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	800,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^{a,c,e}	101,82 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^e	127,03 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) an Tag 8 und 15	30,80 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €
		Summe	3.736,64 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.610,00 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe))	400,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^{a,c,e}	101,82 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^c	127,03 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	66,99 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.) (1 Tag vorher; am Tag der Behandlung; 1 Tag nachher)	72,10 €	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (68 Tage)	14,00 €-28,00 €	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (1x vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	7,34 €	
				Summe
<i>Cemiplimab-Monotherapie</i>				
Cemiplimab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100)	133,98 €
		Summe	1.873,98 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5.220,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^a	329,90 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) an Tag 5 oder 8 ^c	133,98 €
		Summe	5.683,88 €
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5.220,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^a	329,90 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM- Ziffer 02100) an Tag 8 ^c	133,98 €
		Summe	5.683,88 €
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101) ^a	329,90 €
		Summe	3.809,90 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^a	885,83 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Pemetrexed</i>		
		Dexamethason 4 mg 2x täglich (p.o.)	75,27 €	
		Folsäure 350-1.000 µg 1x täglich (365 Tage)	28,39-85,17 €	
		Vitamin B12 1.000 µg i.m. Injektion (vor der ersten Gabe und nach jedem 3. Zyklus)	4,99 €	
		Summe	4.474,48 €-4.531,26 €	
<i>Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM- Ziffer 01510) ^a	885,83 €	
		<i>Prä-/Begleitmedikation Paclitaxel</i>		
		Dexamethason 1x täglich 20 mg (p.o.)	75,40 €	
		Dimetinden 1x pro Zyklus 1 mg/10 kg i.v.	110,39 €	
		Cimetidin 1x pro Zyklus 300 mg i.v.	60,45 €	
		Summe	4.612,07 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6.960,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^a	329,90 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) an Tag 8 und 15 ^b	267,96 €
		Summe	7.557,86 €
<p>a: Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten sowie der Jahrestherapiekosten pro Patient des jeweiligen Therapieregimes werden die Infusionszeiten der einzelnen Wirkstoffe, die am gleichen Behandlungstag und über denselben Zugang erfolgen, aufaddiert. Für die Summe der Infusionsdauer des Therapieregimes wird die EBM-Ziffer herangezogen, welche die gesamte Infusionsdauer abdeckt und zur Berechnung der Infusionskosten herangezogen.</p> <p>b: Nab-Paclitaxel wird an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus verabreicht. Zusätzliche GKV-Kosten für die Infusion werden jedoch nur für Tage 8 und 15 berücksichtigt, da für Tag 1 bereits für die Infusionsdauer für Carboplatin abgedeckt ist. Zusätzliche GKV-Kosten für nab-Paclitaxel an Tag 1 wird somit nicht zusätzlich berechnet.</p> <p>c: Gemcitabin wird an den Tagen 1 und 8 verabreicht, bei Vinorelbin fällt eine Gabe jeweils an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 an. Zusätzliche Kosten für die Infusionszeit können daher für diese Therapien für zwei Tage abgerechnet werden. Für Chemotherapien von Cisplatin mit Gemcitabin oder Vinorelbin wird daher eine praxisklinische Betreuung von mehr als 6 Stunden für den Tag 1 eines jeden Zyklus abgerechnet und zusätzlich eine Infusion von mindestens 10 Minuten für die zusätzliche Applikation von Gemcitabin bzw. Vinorelbin an den Zyklustagen 5 bzw. 8. Für Chemotherapien von Carboplatin mit Gemcitabin oder Vinorelbin wird eine Infusion von mindestens 10 Minuten für zwei verschiedene Tage berechnet.</p> <p>d: Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen NSCLC, die während der Kombinationstherapie eine platinbasierte Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed erhalten haben, erhalten eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie.</p> <p>e: Nivolumab + Ipilimumab wird für 2 Zyklen zusammen mit platinbasierte Chemotherapie gegeben. Danach wird Nivolumab alle drei Wochen und Ipilimumab alle sechs Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Bei einer Annualisierung von 17,4 Zyklen für Nivolumab und 8,7 Zyklen Ipilimumab bleiben nach den zwei Zyklen in Kombination mit platinbasierte Chemotherapie 15,4 Zyklen Nivolumab und 6,7 Zyklen Ipilimumab. Auf Basis dessen wurden die Infusionszeiten, Dauer mind. 10 Minuten berechnet.</p> <p>f: Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für die Infusion von Atezolizumab in Kombinationstherapien wird angenommen, dass die Infusion von Atezolizumab nicht regelhaft an den gleichen Tagen erfolgt wie die Infusion der anderen Arzneimittel des Regimes, da für die Gabe von Atezolizumab laut Fachinformation Schemata möglich sind, die sich von der Gabe der anderen Arzneimittel unterscheiden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p>			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-16 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-17 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie					
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	66.047,85 €	265,24 €	2.500,00 €	68.813,09 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Gemcitabin		57.389,01 €	798,53 €- 840,53 €	2.100,00 €	60.287,54 €- 60.329,54 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Gemcitabin		58.912,65 €	234,44 €	2.100,00 €	61.247,09 €
Durvalumab + Tremelimumab + Carboplatin + Pemetrexed		65.583,93 €	297,08 €- 311,08 €	1.700,00 €	67.581,01 €- 67.595,01 €
Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin + Pemetrexed		64.060,29 €	861,17 €- 917,17 €	1.700,00 €	66.621,46 €- 66.677,46 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<i>Mono-/Erhaltungstherapiephase^a</i>					
Durvalumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	58.764,00 €	189,60 €	1.000,00 €	59.953,60 €
Pemetrexed ^b		21.305,40 €	184,67 €- 226,67 €	1.000,00 €	22.490,07 €- 22.532,07 €
Gesamtkosten Kombinationstherapie inkl. Mono-/Erhaltungstherapiephase mit Durvalumab und Pemetrexed					120.241,14 €- 150.080,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Pembrolizumab-Monotherapie^c</i>					
Pembrolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	93.514,21 €	133,98 €	1.740,00 €	95.388,19 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d</i>					
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	132.568,69 €	3.223,69 €- 3.463,17 €	5.220,00 €	141.012,38 €- 141.251,86 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed		139.196,53 €	994,48 €- 1.051,26 €	5.220,00 €	145.411,01 €- 145.467,79 €
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^e</i>					
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	119.115,01 €	1.132,07 €	5.220,00 €	125.467,08 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel		141.214,58 €	1.153,79 €	8.700,00 €	151.068,37 €
<i>Atezolizumab-Monotherapie^{c,f}</i>					
Atezolizumab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	67.863,65 €- 71.692,26 €	145,24 €- 212,23 €	1.740,00 €- 2.610,00 €	69.748,89 €- 74.514,49 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin^d</i>					
Atezolizumab + Carboplatin + Bevacizumab + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	147.565,06 €- 154.577,27 €	609,49 €- 796,13 €	4.280,00 €- 5.550,00 €	152.454,55 €- 160.923,40 €
<i>Atezolizumab in Kombination mit 4 oder 6 Zyklen nab-Paclitaxel und Carboplatin^d</i>					
Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	78.829,25 €- 88.140,66 €	282,68 €- 418,39 €	3.340,00 €- 5.010,00 €	82.451,93 €- 93.569,05 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie</i>					
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	128.669,18 €- 128.811,42 €	636,31 €- 657,31 €	3.210,00 €	132.515,49 €- 132.678,73 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Gemcitabin		129.019,02 €- 129.082,60 €	636,31 €- 657,31 €	3.210,00 €	132.865,33 €- 132.949,91 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Docetaxel		129.672,22 €	620,91 €- 641,91 €	3.010,00 €	133.303,13 €- 133.324,13 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Paclitaxel		130.078,86 €	762,48 €- 783,48 €	3.010,00 €	133.851,34 €- 133.872,34 €
Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed		132.354,66 €	714,35 €- 749,35 €	3.010,00 €	136.079,01 €- 136.114,01 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Vinorelbin		129.431,00 €- 129.498,80 €	311,24 €	3.210,00 €	132.952,24 €- 133.020,04 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Gemcitabin		129.780,84 €	311,24 €	3.210,00 €	133.302,08 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Docetaxel		130.434,04 €	295,84 €	3.010,00 €	133.739,88 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel		130.808,26 €	437,41 €	3.010,00 €	134.255,67 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel		133.348,44 €	326,64 €	3.410,00 €	137.085,08 €
Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed		133.116,48 €	389,28 €- 403,28 €	3.010,00 €	136.515,76 €- 136.529,76 €
<i>Cemiplimab-Monotherapie^c</i>					
Cemiplimab	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	71.468,24 €	133,98 €	1.740,00 €	73.342,22 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^g</i>					
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	13.327,92 €- 18.174,86 €	463,88 €	5.220,00 €	19.011,80 €- 23.858,74 €
Carboplatin + Gemcitabin		16.662,25 €	463,88 €	5.220,00 €	22.346,13 €
Carboplatin + Docetaxel		22.345,09 €	329,90 €	3.480,00 €	26.154,99 €
Carboplatin + Pemetrexed		45.682,32 €	994,48 €- 1.051,26 €	3.480,00 €	50.156,80 €- 50.213,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<i>Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^g</i>					
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	25.600,80 €	1.132,07 €	3.480,00 €	30.212,87 €
Carboplatin + Nab-Paclitaxel		47.700,37 €	597,86 €	6.960,00 €	55.258,23 €
<p>a: Die Mono-/Erhaltungstherapiephase bezieht sich auf ein Behandlungsjahr und bildet zusammen mit der Kombinationstherapie die JTK.</p> <p>b: Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen NSCLC, die während der platinbasierten Chemotherapie Pemetrexed erhalten haben, bekommen ab Woche 12 eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie.</p> <p>c: Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</p> <p>d: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC</p> <p>e: Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC</p> <p>f: Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$, nur für Patient:innen mit PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>g: Nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ und einem ECOG-PS 2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Während der letzten Jahre wurden Fortschritte in der Therapie des NSCLC erzielt, sodass mittlerweile IO-IO-Kombinationstherapien für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen. Mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie steht eine neue wirksame Therapie für Patient:innen mit fortgeschrittenen NSCLC zur Verfügung. Die Zulassungsstudie POSEIDON berichtet über signifikante Überlebensvorteile.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit allerdings noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patient:innen, die für die Behandlung mit Durvalumab + Tremelimumab geeignet sind, ein Teil der Patient:innen aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Weitere 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]. Tremelimumab ist entsprechend Fachinformation nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [3].

Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten aufgrund dieser Einschränkung für eine Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist.

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der zulassungsrelevanten POSEIDON-Studie haben 15,5% der Patienten im Arm Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie und 9,9% der Patienten im Vergleichsarm die Therapie aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse abgebrochen [24].

Patientenpräferenzen

In der POSEIDON-Studie wird im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei einer Behandlung mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie ein klinisch relevanter Überlebensvorteil erreicht (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand der Patient:innen, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ein Teil der Patient:innen eine Therapie mit Durvalumab + Tremelimumab ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patient:innen diese Behandlung bevorzugt.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Durvalumab + Tremelimumab werden jeweils als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten gegeben. Daher wird davon ausgegangen, dass der überwiegende Teil der Patient:innen 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.

Als Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC sind in Deutschland bereits einige Therapieoptionen zugelassen, die im Abschnitt 3.1.1 als zweckmäßige Vergleichstherapie erläutert wurden. Die Wahl der jeweiligen Therapie ist von verschiedenen Aspekten, unter anderem die Eignung für eine Therapiemöglichkeit, abhängig. Daher wird als erwarteter Versorgungsanteil für Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie nicht die gesamte GKV-Zielpopulation gesehen. Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

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. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2023.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar. 2023.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2023.
4. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: März. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022.
6. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juli. 2021.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation nab-Paclitaxel (Abraxane®) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand der Informationen: April. 2021.
8. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Dezember. 2018.
9. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Pemetrexed STADA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juli. 2021.
10. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel). 2019.
11. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: September. 2022.
12. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Oktober. 2019.
13. AqVida GmbH. Fachinformation Paclitaxel AqVida 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2022.
14. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: März. 2022.

15. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2023.
16. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Ipilimumab (YERVOY®) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Oktober. 2022.
17. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Oktober. 2022.
18. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). Fachinformation LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: November. 2022.
19. 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.
20. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 22.12.2022]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.
22. Samsung Bioepis NL B. V. Fachinformation Aybintio ® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juli. 2022.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Stand der Informationen: 1. Quartal 2023. 2023 [12.01.2023]; Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
24. AstraZeneca. D419MC00004. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). Clinical Study Report Appendix 14. Summary Tables and Figures, and Listings. 2022.

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]. Die hier dargestellten Informationen beziehen sich auf das vorliegende AWG NSCLC, weitere Angaben über alle AWG von IMFINZI® sind der Fachinformation zu entnehmen.

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® 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
Metastasiertes NSCLC	<p>Während einer platinbasierten Chemotherapie:</p> <p>1500 mg^a in Kombination mit Tremelimumab 75 mg^{a,b} und platinbasierter Chemotherapie^c alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen).</p> <p>Nach platinbasierter Chemotherapie:</p> <p>1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed^{c,d} alle 4 Wochen</p> <p>Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg^{e,f} sollte in Woche 16 parallel zu IMFINZI verabreicht werden</p>	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
<p>a: Patienten mit metastasiertem NSCLC und einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 34 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 1 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf über 34 kg erhöht hat.</p> <p>b: Wenn IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegeben wird, muss auch die Fachinformation von Tremelimumab für die Dosierungshinweise herangezogen werden.</p> <p>c: Wenn IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, müssen auch die Fachinformationen von Etoposid, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin für die Dosierungshinweise herangezogen werden</p> <p>d: Bei Patienten, bei denen das Karzinom nicht vom Plattenepithel ausgeht und die während der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin/Cisplatin behandelt wurden, sollte eine Anwendung von Pemetrexed als Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden</p> <p>e: Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu IMFINZI gegeben werden.</p> <p>f: Wenn Patienten weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollten die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu IMFINZI® nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.</p>		

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich, siehe Tabelle 3-21.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-21 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Bei Anwendung in Kombination mit Tremelimumab, siehe auch die Fachinformation für Tremelimumab.

Tabelle 3-21 Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMFINZI® oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	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 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST >3-≤5-fach ULN 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
	ALT oder AST >5-≤10-fach ULN	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	Gleichzeitig ALT oder AST >3-fach ULN und Gesamtbilirubin >2-fach ULN ^b	Dauerhaftes Absetzen	
	ALT oder AST >10-fach ULN oder Gesamtbilirubin >3-fach ULN		
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^c	ALT oder AST >2,5-≤5-fach BLV und ≤20-fach ULN	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	ALT oder AST >5-7-fach BLV und ≤20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5-5-fach BLV und ≤20-fach ULN und Gesamtbilirubin >1,5- $<$ 2-fach ULN ^b	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
	ALT oder AST >7-fach BLV oder >20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt oder Bilirubin >3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
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 für IMFINZI [®] - Monotherapie	Dosis aussetzen	
	Grad 3 für IMFINZI [®] + Tremelimumab	Dauerhaftes Absetzen	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Darmperforation ^d	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen	Umgehende Konsultation eines Chirurgen, wenn der Verdacht auf eine Darmperforation besteht
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil	Symptomatische Behandlung, siehe Abschnitt 4.8
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2-4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon- Ersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebennieren- insuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophysen- insuffizienz	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

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
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 2-4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung ^e
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^f	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil	
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	jeder Grad mit Anzeichen einer respiratorischen oder autonomen Insuffizienz	Dauerhaftes Absetzen	
	Grad 3 oder 4		
Immunvermittelte transverse Myelitis	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Meningitis	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 Enzephalitis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Nicht immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis ≤ Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^g	

a: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: upper limit of normal (oberer Normwert); BLV: baseline value (Ausgangswert).

b: Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten.

c: Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, sollte Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

d: Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI[®] in Kombination mit Tremelimumab assoziiert.

e: Wenn trotz der Gabe von Kortikosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Verbesserung eintritt, umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einleiten. Nach Rekonvaleszenz (Grad 0) sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden.

f: Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI[®], wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.

g: Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen sollte.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Beurteilung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ätiologien erfolgen. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit IMFINZI[®] und/oder Tremelimumab ausgesetzt und eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden. Falls eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, sollte eine Erhöhung der Kortikosteroid-

Dosis und/oder eine Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva erwogen werden. Nach Verbesserung auf \leq Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI[®] und/oder Tremelimumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI[®] und Tremelimumab sollten bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 (schwerwiegend) und bei allen immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 4 (lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von Durvalumab IMFINZI[®] empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

IMFINZI[®] ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

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

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie

Wenn IMFINZI[®] in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegeben wird, wird Tremelimumab am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von IMFINZI[®] und dann der platinbasierten Chemotherapie.

Wenn IMFINZI® in Woche 16 in Kombination mit einer fünften Dosis Tremelimumab und einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed gegeben wird, wird Tremelimumab am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von IMFINZI® und dann der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

IMFINZI®, Tremelimumab und die platinbasierte Chemotherapie werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. IMFINZI® und Tremelimumab werden jeweils über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben. Für Informationen zur Anwendung der platinbasierten Chemotherapie ist die jeweilige Fachinformation zu beachten. Für Informationen zur Anwendung der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed ist die entsprechende Fachinformation zu beachten. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und -filter zu verwenden.

Während Zyklus 1 muss ca. 1 Stunde (höchstens 2 Stunden) nach dem Ende der Tremelimumab-Infusion IMFINZI® folgen. Die Infusion der platinbasierten Chemotherapie sollte ca. 1 Stunde (höchstens 2 Stunden) nach dem Ende der IMFINZI®-Infusion beginnen. Sofern es während Zyklus 1 keine klinisch signifikanten Bedenken gibt, können nach Ermessen des Arztes weitere Zyklen von IMFINZI® unmittelbar nach Tremelimumab gegeben werden, und der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der IMFINZI®-Infusion und dem Beginn der Chemotherapie kann auf 30 Minuten verkürzt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonitis und Strahlenpneumonitis

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 %).

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.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollten vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. 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.

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® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Perforation des Darms sowie Perforation des Dickdarms traten bei Patienten unter Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/ oder Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Immunvermittelte Typ-1-Diabetes mellitus

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 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® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten

sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit IMFINZI® als Monotherapie oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden: Myasthenia gravis, transverse Myelitis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie und nichtinfektiöse Zystitis (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Infusionsbezogene Reaktionen

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Metastasiertes NSCLC

Es liegen begrenzte Daten zu älteren Patienten (≥ 75 Jahre) vor, die mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es wird eine sorgfältige individuelle Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Behandlung empfohlen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-PS ≥ 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. Für weitere Informationen zu den Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien siehe Abschnitt 5.1.

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).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition 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. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie wurden im Rahmen der POSEIDON-Studie bewertet und es zeigten sich bei gleichzeitiger Behandlung keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Tremelimumab, Durvalumab, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen 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). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode 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). 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***IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie*

Die Sicherheit von IMFINZI® gegeben in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und Chemotherapie basiert auf Daten von 330 Patienten mit metastasiertem NSCLC. Die häufigsten (> 20 %) Nebenwirkungen waren Anämie (49,7 %), Übelkeit (41,5 %), Neutropenie (41,2 %), Fatigue (36,1 %), Hautausschlag (25,8 %), Thrombozytopenie (24,5 %) und Diarrhö (21,5 %). Die häufigsten (> 2 %) Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (23,9 %), Anämie (20,6 %), Pneumonie (9,4 %), Thrombozytopenie (8,2 %), Leukopenie (5,5 %), Fatigue (5,2 %), erhöhte Lipase (3,9 %), erhöhte Amylase (3,6 %), febrile Neutropenie (2,4 %), Kolitis (2,1 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,1 %).

IMFINZI® wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 8,5 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonie (2,1 %) und Kolitis (1,2 %).

IMFINZI® wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 49,4 % der Patienten unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung führten, waren Neutropenie (16,1 %), Anämie (10,3 %), Thrombozytopenie (7,3 %), Leukopenie (5,8 %), Pneumonie (5,2 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (4,8 %), Kolitis (3,3 %) und Pneumonitis (3,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-22 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der POSEIDON-Studie (N=330) mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, und bei Patienten, die im HCC-Pool (N=462) mit IMFINZI® in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit 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® in Kombination mit Tremelimumab

	IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a , Pneumonie ^b	
Häufig	Influenza, orale Candidose	Infektionen der oberen Atemwege ^a , Pneumonie ^b , Influenza, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c
Gelegentlich	Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems		
Sehr häufig	Anämie ^d , Neutropenie ^{d,e} , Thrombozytopenie ^{d,f} , Leukopenie ^{d,g}	
Häufig	Febrile Neutropenie ^d , Panzytopenie ^d	
Gelegentlich	Immunthrombozytopenie	
Nicht bekannt		Immunthrombozytopenie ^h
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose ⁱ	Hypothyreose ⁱ
Häufig	Hyperthyreose ^j , Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis, Thyreoiditis ^k	Hyperthyreose ^j , Thyreoiditis ^k , Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Diabetes insipidus, Typ-1-Diabetes-mellitus	Hypophyseninsuffizienz/ Hypophysitis
Nicht bekannt		Diabetes insipidus ^h , Typ-1-Diabetes-mellitus ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit ^d	

	IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Erkrankungen des Nervensystems		
Gelegentlich	Enzephalitis ^l	Myasthenia gravis, Meningitis
Nicht bekannt	Myasthenia gravis ^m , Guillain-Barré-Syndrom ^m , Meningitis ^m	Guillain-Barré-Syndrom ^h , Enzephalitis ^h
Herzerkrankungen		
Gelegentlich	Myokarditis ⁿ	Myokarditis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis ^o , Dysphonie	Pneumonitis ^o
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung	Dysphonie, Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit ^d , Diarrhö, Verstopfung ^d , Erbrechen ^d	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^p
Häufig	Stomatitis ^{d,q} , erhöhte Amylase ^m , Abdominalschmerzen ^p , erhöhte Lipase ^m , Kolitis ^r , Pankreatitis ^s	Erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Kolitis ^r , Pankreatitis ^s
Nicht bekannt	Perforation des Darms ^m , Perforation des Dickdarms ^m	Perforation des Darms ^h , Perforation des Dickdarms ^h
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^t	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^t
Häufig	Hepatitis ^u	Hepatitis ^u
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie ^d , Hautausschlag ^v , Pruritus	Hautausschlag ^v , Pruritus
Häufig		Dermatitis ^w , Nachtschweiß
Gelegentlich	Dermatitis, Nachtschweiß, Pemphigoid	Pemphigoid
Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie	
Häufig	Myalgie	Myalgie
Gelegentlich	Myositis, Polymyositis	Myositis, Polymyositis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis, nichtinfektiöse Zystitis	Nephritis ^x
Nicht bekannt		Nichtinfektiöse Zystitis ^h

	IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue ^d , Pyrexie	Pyrexie, peripheres Ödem ^y
Häufig	peripheres Ödem ^y	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Infusionsbezogene Reaktion ^z	Infusionsbezogene Reaktion ^z
<p>a: umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.</p> <p>b: umfasst Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Pneumonie und bakterielle Pneumonie.</p> <p>c: umfasst Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>d: Nebenwirkung basiert auf Nebenwirkungen der Chemotherapie in der POSEIDON-Studie.</p> <p>e: umfasst Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.</p> <p>f: umfasst verminderte Anzahl an Blutplättchen und Thrombozytopenie.</p> <p>g: umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.</p> <p>h: Nebenwirkung wurde nicht im HCC-Pool beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien mit IMFINZI® oder IMFINZI®+ Tremelimumab behandelt wurden.</p> <p>i: umfasst erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.</p> <p>j: umfasst vermindertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon und Hyperthyreose.</p> <p>k: umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.</p> <p>l: umfasst Enzephalitis und autoimmune Enzephalitis.</p> <p>m: Nebenwirkung wurde nicht in der POSEIDON-Studie beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in anderen klinischen Studien außerhalb des POSEIDON-Datensatzes mit IMFINZI® oder IMFINZI® + Tremelimumab behandelt wurden.</p> <p>n: umfasst autoimmune Myokarditis.</p> <p>o: umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.</p> <p>p: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>q: umfasst Schleimhautentzündung und Stomatitis.</p> <p>r: umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.</p> <p>s: umfasst autoimmune Pankreatitis, Pankreatitis und akute Pankreatitis.</p> <p>t: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>u: umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität, akute Hepatitis und immunvermittelte Hepatitis.</p> <p>v: umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.</p> <p>w: umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.</p> <p>x: umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.</p> <p>y: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.</p> <p>z: umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2.280 Patienten, die IMFINZI® 20 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 1 mg/kg oder IMFINZI® 1.500 mg in Kombination mit Tremelimumab 75 mg alle 4 Wochen erhielten.

Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab beobachtet wurden.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln auch die kombinierten Sicherheitsdaten von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg von 462 Patienten mit HCC (des HCC-Pools) wider. In diesen beiden Studien wurde IMFINZI® in einer Dosierung von 1.500 mg in Kombination mit 300 mg Tremelimumab alle 4 Wochen angewendet.

Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) hatten 86 Patienten (3,8%) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 30 Patienten (1,3%) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (<0,1%) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,3%) eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8-912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 79 dieser 86 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 39 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 51 Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 80 Patienten (3,5%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 48 Patienten (2,1%), Grad 4 bei 8 Patienten (0,4%) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 36 Tage (Bereich: 1-533 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 68 dieser 80 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Acht Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 27 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 167 Patienten (7,3%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 76 Patienten (3,3%) und Grad 4 bei 3 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 3-906 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 151 dieser 167 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 22 Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 54 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 141 Patienten auf.

Perforation des Darms und Perforation des Dickdarms wurden gelegentlich bei Patienten gemeldet, die IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab erhielten.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 209 Patienten (9,2%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,3%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1-624 Tage). Dreizehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 13 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 52 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 25 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose bzw. bei 2 Patienten eine immunvermittelte Thyreoiditis voraus.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 62 Patienten (2,7%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 33 Tage (Bereich: 4-176 Tage). Achtzehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 11 dieser 18 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 53 Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 15 Patienten (0,7%) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 22-141 Tage). Fünf Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 2 dieser 5 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 13 Patienten war eine andere Therapie erforderlich, wie Hormonersatztherapie, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker. Die Behandlung wurde bei keinem Patienten aufgrund von immunvermittelter Thyreoiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 33 Patienten (1,4%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 16 Patienten (0,7%) und Grad 4 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 105 Tage (Bereich: 20-428 Tage). Zweiunddreißig Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 10 dieser 32 Patienten erhielten eine hochdosierte

Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei einem Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 11 Patienten auf.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 6 Patienten (0,3%) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes mellitus auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (<0,1%) und Grad 4 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 58 Tage (Bereich: 7-220 Tage). Alle Patienten benötigten Insulin. Die Behandlung wurde bei 1 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 16 Patienten (0,7%) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 8 Patienten (0,4%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 123 Tage (Bereich: 63-388 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 16 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei vier Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 7 Patienten auf.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 9 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 79 Tage (Bereich: 39-183 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Immunvermittelter Hautausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) trat bei 112 Patienten (4,9%) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,7%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 35 Tage (Bereich: 1-778 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 57 dieser 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 65 Patienten auf.

Infusionsbezogene Reaktionen

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n=2.280) traten bei 45 Patienten (2,0%) infusionsbezogene Reaktionen auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (<0,1%). Es gab keine Ereignisse von Grad 4 oder 5.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 6,2% für Alaninaminotransferase erhöht, 5,2% für Aspartataminotransferase erhöht, 4,0% für Blutkreatinin erhöht, 9,4% für Amylase erhöht und 13,6% für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN zu $>$ ULN auftrat, betrug 24,8% und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 32,9%.

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.

Über mehrere Phase-III-Studien hinweg entwickelten 0% bis 10,1% der Patienten, die mit IMFINZI® in Kombination mit anderen Therapeutika Chemotherapie behandelt wurden, therapiebedingte ADA. Neutralisierende Antikörper gegen Durvalumab wurden bei 0% bis 1,7% der mit IMFINZI® in Kombination mit anderen Therapeutika behandelten Patienten nachgewiesen. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder auf die Sicherheit.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (\geq 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet.

Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinienbehandlung in der POSEIDON-Studie, wurden einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (\geq 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheitsdaten von Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, sind limitiert auf insgesamt 74 Patienten. Bei 35 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (45,7% bzw. 28,6%) und eine höhere Abbruchrate aller Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen, verglichen mit 39 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die nur eine platinbasierte Chemotherapie erhielten (35,9% bzw. 20,5%).

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 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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die hergestellte Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegen die Lagerungszeit und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Sie würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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].

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

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 [3].

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, der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) sowie dem EPAR – *Assessment Report* mit den darin enthaltenen Informationen zum *Risk-Management-Plan*.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar. 2023.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). IMFINZI®: EPAR - Produktinformation. 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. IMFINZI®. 2023.

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 3-11 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.“ Seite 2, Abschnitt 4.2 „Wenn IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab gegeben wird, wird Tremelimumab vor IMFINZI® am selben Tag gegeben. IMFINZI® und Tremelimumab werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben.“ Seite 4, Abschnitt 4.2	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-23 haben den Stand Februar 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 1. Quartal 2023 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 AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar. 2023.