

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Populationen mit einer PD-L1-Expression <50%)	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und der KEYNOTE-Studien sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) (Populationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTC	Biliäre Tumore (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4</i>
CTx	Platinbasierte Chemotherapie
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KEAP1	<i>Kelch like ECH Associated Protein 1</i>
KI	Konfidenzintervall
KRAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma</i>
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
mNSCLC	Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PZN	Pharmazentralnummer
STK11	<i>Serine/Threonine Kinase 11</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
z. B.	Zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tremelimumab
Handelsname:	Tremelimumab AstraZeneca
ATC-Code:	L01FX20
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	35657
Pharmazentralnummer (PZN)	14358892 18388453
ICD-10-GM-Code	C33; C34.- (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9)
Alpha-ID	I107749; I24593, I30011, I30013, I30019, I30022, I105747
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC) ohne sensibilisierende <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR)-Mutationen oder <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> (ALK)-positive Mutationen	20.02.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Für Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca) ist kein weiteres Anwendungsgebiet zugelassen. Unter dem Handelsnamen IMJUDO® wurde Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab am 20. Februar 2023 zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>, HCC) zugelassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Der PD-L1 *Tumor Proportion Score (TPS)* wird im Folgenden als PD-L1-Expression bezeichnet.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (mNSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	<p>Erwachsene mit mNSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation; Erstlinientherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patient:innen mit <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <p>oder</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1)</u> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 2) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 2) <p>Erwachsene mit mNSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation; Erstlinientherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pembrolizumab als Monotherapie</u> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab als Monotherapie <p>oder</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab als Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgte am 27. November 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-277). Im Dezember 2022 wurde eine überarbeitete Version der für das Anwendungsgebiet maßgeblichen deutschen S3-Leitlinie publiziert, sodass mit der Beratungsanforderung (2022-B-330) vom 14. Dezember 2022 die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie erneut gestellt wurde (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.1). Die in diesem Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien werden in Tabelle 1-6 dargestellt.

Für erwachsene Patient:innen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation wurden im ersten Beratungsgespräch am 27. November 2020 platinbasierte Chemotherapien bzw. platinbasierte Chemotherapien in Kombination mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien vom G-BA benannt. Aus der Liste der als gleichwertig zu betrachtenden zweckmäßigen Vergleichstherapien, die im erneuten G-BA Beratungsgespräch am 23. Februar 2023 benannt wurden, wird Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie gewählt. Der Zusatznutzen gegenüber dieser zVT wird mittels eines indirekten Vergleichs untersucht.

Für erwachsene Patient:innen mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation wurde in beiden Beratungsgesprächen Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt bzw. als gleichwertige Alternative innerhalb einer Liste von zweckmäßigen Vergleichstherapien bestätigt. Für diese Population untersucht AstraZeneca den Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab mittels eines indirekten Vergleichs.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca) in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. Zulassungsgrundlage war die randomisierte, kontrollierte Phase-III POSEIDON-Studie (D419MC00004).

Das vorliegende Anwendungsgebiet beinhaltet Patient:innen im *Union for International Cancer Control* (UICC)-Stadium IVA und IVB, die in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei getrennte Teilpopulationen aufgeteilt werden. Teilpopulation 1 (Fragestellung 1) umfasst Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt und die CA209-9LA-Studie als bewertungsrelevant identifiziert. Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie. Die Ergebnisse der POSEIDON-Studie gegenüber platinbasierter Chemotherapie werden supportiv dargestellt. Die Teilpopulation 2 (Fragestellung 2) umfasst Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥50%. Pembrolizumab wurde hier als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt und die Studien KEYNOTE-024 sowie KEYNOTE-042 als bewertungsrelevant identifiziert. Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte ebenfalls auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie.

Für beide Fragestellungen erfolgte die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens unter Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben sowie ergänzend, aufgrund des nicht auszuschließenden möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzials, zur Sicherheit und Verträglichkeit. Die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus können aufgrund der methodischen Begrenzungen eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997) bei den vorliegenden unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten nicht herangezogen werden.

Fragestellung 1: Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%**Mortalität*****Gesamtüberleben***

In der Vergangenheit bestand die Behandlung für die entsprechende Teilpopulation primär aus einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum. Gegenüber dieser ehemaligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte die Kombination aus Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im randomisierten direkten Vergleich der POSEIDON-Studie einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*) (Tabelle 1-7). Gemäß dem POSEIDON-Studienbericht (*Clinical Study Report, CSR*) zeigten sich Vorteile im Gesamtüberleben auch bei weiteren PD-L1-cut-offs.

Der adjustierte indirekte Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt vergleichbare Ergebnisse im Gesamtüberleben (Tabelle 1-7).

Sicherheit und Verträglichkeit

In der POSEIDON-Studie bestand hinsichtlich der betrachteten unerwünschten Ereignisse (UE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden relevanten Studienarmen und sie reflektieren ein gut handhabbares und bereits bekanntes Sicherheitsprofil.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt sich für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 1-7).

Für die Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich, aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte, sowohl bei dem statistisch signifikanten Ergebnis des Endpunkts Behandlungsabbrüche als auch bei den nicht statistisch signifikanten Ergebnissen von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Zusatznutzen nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Populationen mit einer PD-L1-Expression <50%)

Endpunkt	Vergleich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + CTx HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Nivolumab + Ipilimumab + CTx vs. CTx		
Mortalität				
OS	0,80 [0,66; 0,97]; 0,0259	0,61 [0,49; 0,77]; <0,0001	1,31 [0,98; 1,76]; 0,0734	Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,07 [0,69; 1,70]; 0,7526	1,98 [1,31; 2,99]; 0,0009	0,54 [0,29; 0,996]; 0,0484	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,00 [0,80; 1,26]; 0,9775	1,27 [1,02; 1,58]; 0,0314	0,79 [0,57; 1,08]; 0,137	
SUE	1,17 [0,87; 1,57]; 0,3127	1,52 [1,18; 1,95]; 0,0010	0,77 [0,52; 1,13]; 0,186	
Datenschnitte für POSEIDON-Studie: OS: 11. März 2022; Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥3): 25. Oktober 2021; SUE: 11. März 2022 Datenschnitt für CA209-9LA-Studie: 09. März 2020 a: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Fragestellung 2: Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥50%

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Kombination aus Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie zeigte im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Ebenso zeigt eine Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042, bei homogener Datenlage, einen statistisch signifikanten Vorteil von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben (Tabelle 1-8).

Sicherheit und Verträglichkeit

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zeigen sich nur bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – entweder auf Ebene der Meta-Analysen oder bei den Sensitivitätsanalysen – statistisch signifikante Effekte.

Schwere unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grad ≥ 3):

Für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 zeigt bei heterogener Datenlage einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zeigt für schwere unerwünschte Ereignisse einen statistisch signifikanten Vorteil für Pembrolizumab (Tabelle 1-8).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

Für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 zeigt bei heterogener Datenlage ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pembrolizumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zeigt für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 1-8).

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind entweder aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse von Haupt- und Sensitivitätsanalysen (Tabelle 1-8) oder aufgrund des möglicherweise erhöhten endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials nicht ausreichend sicher interpretierbar. Insgesamt kann ein Vor- oder Nachteil von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur zVT aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und der KEYNOTE-Studien sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) (Populationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Endpunkt	Vergleich gegenüber Pembrolizumab HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Tremelimumab + Durvalumab + CTx vs. CTx	Pembrolizumab vs. CTx ^a		
Mortalität				
OS	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0042	0,67 [0,56; 0,80] <0,001	0,93 [0,64; 1,34]; 0,681	Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,31 [0,72; 2,50]; 0,3847	0,85 [0,55; 1,34]; 0,494	1,54 [0,72; 3,31]; 0,268	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626	0,60 [0,48; 0,75]; <0,001	1,80 [1,19; 2,73]; 0,0058 Sensitivitäts- analysen: 2,25 [1,45; 3,50]; <0,001^c 1,14 [0,67; 1,93]; 0,635 ^d	
SUE	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974	1,23 [0,95; 1,61]; 0,123	0,75 [0,45; 1,25]; 0,263 Sensitivitäts- analysen: 0,94 [0,55; 1,61]; 0,818 ^e 0,39 [0,19; 0,76]; 0,006^d	
<p>Datenschnitte für POSEIDON-Studie: OS: 11. März 2022; Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 25. Oktober 2021; SUE: 11. März 2022</p> <p>Datenschnitt für KEYNOTE-024-Studie: 09. Mai 2016</p> <p>Datenschnitte für KEYNOTE-042-Studie: (platteneithelial) 26. Februar 2018/(nicht-platteneithelial) 04. September 2018</p> <p>a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042</p> <p>b: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung und widersprüchlichen Ergebnissen zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalysen bei schweren und schwerwiegenden UE möglich.</p> <p>c: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 [platteneithelial]).</p> <p>d: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-042 [nicht-platteneithelial]).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mNSCLC und einer PD-L1-Expression <50% ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Nein
	Erwachsene mit mNSCLC und einer PD-L1-Expression ≥50% ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“ Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bis zur Einführung zielgerichteter Therapien war der geltende Therapiestandard für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC der Einsatz platinbasierter Chemotherapien. Das mediane Gesamtüberleben betrug zwischen acht und zwölf Monaten. Aktuell hängt die Wahl der Therapie hauptsächlich vom histologischen Subtyp, dem Vorliegen von Treibermutationen (bei nicht-plattenepithelialen Tumoren) und der PD-L1-Expression des Tumors ab.

Durch die Zulassung verschiedener Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich in den letzten Jahren ein Wandel bei der Behandlung des metastasierten NSCLC abgezeichnet. Der Einsatz von PD-1/PD-L1-Inhibitoren, gegebenenfalls in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, haben die Prognose vieler Patient:innen deutlich verbessert. Jedoch profitieren bislang noch nicht alle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Betroffenen davon. Vor allem Patient:innen mit geringer oder keiner Expression von PD-L1 zeigen weiterhin einen hohen therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln, die eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und möglichst geringen Nebenwirkungen und/oder Verringerung der Belastungen durch Krankheitssymptome ermöglichen. Die Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitoren, die sich gegen Zielstrukturen wie *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4* (CTLA-4) und PD-L1 richten, mit platinbasierter Chemotherapie stellen dabei wichtige therapeutische Strategien zur Behandlung des metastasierten NSCLC dar. Die Ergebnisse der POSEIDON-Studie zeigen dabei im Vergleich gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem findet sich ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil, welches sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der verzögerten Verschlechterung der meisten patientenberichteten Endpunkte widerspiegelt.

Gemäß dem POSEIDON-Studienbericht (*Clinical Study Report, CSR*) zeigen sich die Vorteile beim Gesamtüberleben bei unterschiedlichen PD-L1-*cut-offs* – insbesondere bei Betrachtung einer Subpopulation von Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% – sowie bei einem Kollektiv von Patient:innen mit Risiko-Mutationen.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte hat die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) für die Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie 4 von 5 Punkten der *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) für eine substantielle Verbesserung vergeben.

Auch in Bezug auf den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der jeweiligen im Anwendungsgebiet anerkannten zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. dem Therapiestandard wird die Bedeutung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie deutlich:

- Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Fragestellung 1) zeigt sich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im adjustierten indirekten Vergleich ein vergleichbares Gesamtüberleben
- Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression \geq 50% (Fragestellung 2) zeigt sich gegenüber Pembrolizumab im adjustierten indirekten Vergleich ein vergleichbares Gesamtüberleben

In der Gesamtschau wird auf Basis des für jede Fragestellung vergleichbaren Gesamtüberlebens für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bzw. gegenüber Pembrolizumab **ein Zusatznutzen jeweils nicht beansprucht**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen, mit einer steigenden Tendenz für die Anzahl an Neuerkrankungen. In Deutschland versterben daran jährlich 27.751 Männer und 17.067 Frauen (Stand 2020).

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. 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. Zudem erhöhen auch andere exogene Faktoren, wie z. B. ionisierende Strahlung, Feinstaub, Deselemissionen, Asbest- oder Quarzstäube sowie endogene Faktoren, wie die genetische Disposition das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken.

Die hohe Sterblichkeit bei Lungenkarzinompatient:innen begründet sich in der sehr häufig erst späten Diagnosestellung, da die Symptomatik lange Zeit unspezifisch bleibt und kaum etablierte Früherkennungsmaßnahmen existieren; nur 6-13% der Patient:innen zeigen bei Erstdiagnose keine Symptome. In den fortgeschrittenen Stadien verschlechtert sich gleichzeitig die Prognose der Patient:innen. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren (Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, gegebenenfalls Erfolg und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapie(n), Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, genetischen Veränderungen und Therapiewunsch der Patient:innen).

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit metastasiertem NSCLC (Stadien IVA und IVB gemäß UICC und *International Association for the Study of Lung Cancer* [IASLC]) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen, die Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung von Patient:innen im Sinne der oben genannten Zielpopulation orientiert sich größtenteils an der Höhe der PD-L1-Expression.

Für Patient:innen mit niedriger oder keiner PD-L1-Expression (<50%) werden in aktuellen Leitlinien kombinierte Immunchemotherapien als Therapieoptionen genannt. Im Falle einer Kontraindikation gegenüber Immuntherapien besteht jedoch weiterhin die Möglichkeit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Bei einer hohen PD-L1-Expression (≥50%) werden – unabhängig von der Histologie des Tumors – immunonkologische Monotherapien sowie bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms kombinierte Immunchemotherapien empfohlen.

Für Patient:innen im Therapiegebiet – insbesondere bei niedriger PD-L1-Expression (<50%) sowie mit Risiko-Mutationen (z. B. KRAS-, STK11- oder KEAP1-Mutationen) – besteht weiterhin ein erhöhter ungedeckter therapeutischer Bedarf an patientenindividuell einsetzbaren Arzneimitteln, die eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und geringen Nebenwirkungen ermöglichen.

Mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie werden zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren mit platinbasierter Chemotherapie kombiniert. Der Einsatz von Tremelimumab ist hierbei zeitlich begrenzt und sowohl Cis- als auch Carboplatin können patientenindividuell und je nach Verträglichkeit ausgewählt werden. Daten der POSEIDON-Studie zeigen, dass die Kombination eine Verlängerung des Überlebens bei einem bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil bewirken kann. Der positive Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt sich ebenfalls bei Patient:innen mit weiteren unterschiedlichen PD-L1-cut-offs – insbesondere bei Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% – sowie bei Post-hoc-Analysen in einem Kollektiv von Patient:innen mit Risiko-Mutationen.

Somit erweitert die Kombinationstherapie Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie die patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten für alle Patient:innen, insbesondere für diejenigen mit niedriger oder keiner PD-L1-Expression (<50%). Darüber hinaus zeigen sich deutliche Wirksamkeitssignale bei Patient:innen mit therapeutisch schwer zugänglichen genetischen Veränderungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	12.954-14.844
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	PD-L1-Expression <50%	Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht	9.261-10.613
	PD-L1-Expression ≥50%	Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht	3.693-4.231
GKV-Population gesamt			12.954-14.844
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	120.241,14 €-150.080,68 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit mNSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen	Pembrolizumab als Monotherapie	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$	95.388,19 €
		Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 mit nicht-plattenepithelialer Histologie	141.012,38 €- 145.467,79 €
			Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 mit nicht-plattenepithelialer Histologie	
		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC	125.467,08 €- 151.068,37 €
			Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC	
		Atezolizumab als Monotherapie	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	69.748,89 €- 74.514,49 €
			Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$	
		Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC	152.454,55 €- 160.923,40 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC	
		Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC	82.451,93 €- 93.569,05 €
			Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC	
		Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1	132.515,49 €- 137.085,08 €
			Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 0-1	
		Cemiplimab als Monotherapie	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$	73.342,22 €
		Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 2	19.011,80 €- 50.213,58 €
		Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ Nur für Patient:innen mit ECOG-PS 2	30.212,87 €- 55.258,23 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab 1.500 mg wird während einer platinbasierten Chemotherapie alle drei Wochen (21 Tage) für vier Zyklen (zwölf Wochen) angewendet. Nach der platinbasierten Chemotherapie wird Durvalumab 1.500 mg alle vier Wochen als Monotherapie und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle vier Wochen gegeben. Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden.

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinienbehandlung in der POSEIDON Studie wurden einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate aller Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremelimumab AstraZeneca ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von Tremelimumab AstraZeneca empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Empfehlungen zur Dosierung geben zu können. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse bei der Clearance von Tremelimumab wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von Tremelimumab AstraZeneca empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.