

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 3 A**

*Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin  
bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht  
resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore*

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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	109

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zuordnung der BTC-Subtypen zu den ICD-10-Kodierungen .....	14
Tabelle 3-2: Inzidenz des BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) für Deutschland ....	25
Tabelle 3-3: Inzidenz Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) und iCCA (ICD-10 C22.1), GBC (ICD-10 C23) sowie eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland .....	27
Tabelle 3-4: Alters- und geschlechtsspezifische 10-Jahres-Prävalenz BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) in Deutschland für das Jahr 2019 .....	30
Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische 10-Jahres-Prävalenz der einzelnen BTC-Entitäten, iCCA (ICD-10 C22.1), GBC (ICD-10 C23) und eCCA (ICD-10 C24.-) in Deutschland für das Jahr 2019 .....	31
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) und iCCA (ICD-10-C22.1) für Deutschland 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022 .....	34
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz GBC (ICD-10 C23) für Deutschland 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022 .....	36
Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022 .....	37
Tabelle 3-9 Inzidenz BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-), iCCA (ICD-10 C22.1), GBC (ICD-10 C23) und eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland in den Jahren 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022 .....	38
Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz des BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) in Deutschland für die Jahre 2023 – 2028.....	40
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-12: Geschätzte Inzidenz erwachsene Patient:innen mit BTC (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) in Deutschland.....	44
Tabelle 3-13: Anteil der erwachsenen Patient:innen mit BTC (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) im UICC-Stadium IV in Deutschland.....	45
Tabelle 3-14: Anteil der erwachsenen Patient:innen mit BTC (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) im UICC-Stadium IV mit einem ECOG-Status 0 – 2 in Deutschland.....	46
Tabelle 3-15: Anteil der Patient:innen in der GKV .....	47
Tabelle 3-16 Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inkl. Anzahl der GKV-Patient:innen.....	48
Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	49
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	67
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosis von IMFINZI.....	72
Tabelle 3-27: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für IMFINZI und Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen.....	74
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI .....	88
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	105

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1 Subtypen des BTC nach anatomischer Lokalisation (eigene Darstellung nach [1]) .....	13
Abbildung 3-2 Schematische Darstellung der Gallenwege und Gallenblase mit Zuordnung der BTCs nach anatomischer Lokalisation (modifiziert nach [3]) .....	13
Abbildung 3-3 Diagnostikalgorithmus des BTC [1] .....	18
Abbildung 3-4 Therapiealgorithmus des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC [2] ....	21
Abbildung 3-5: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht, Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22), Deutschland 2019 [21] .....	28
Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht, GBC (ICD-10 C23), Deutschland 2019 [21] .....	29
Abbildung 3-7: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht, eCCA (ICD-10 C24.-), Deutschland 2019 [21] .....	29
Abbildung 3-8: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) für Deutschland 1999 – 2018/2019, sowie Prognose bis 2022 .....	32
Abbildung 3-9: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, iCCA (ICD-10 C22.1) für Deutschland 1999 – 2019/2020 .....	33
Abbildung 3-10: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, GBC (ICD-10 C23) für Deutschland 1999 – 2019/2020 .....	33
Abbildung 3-11: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland 1999 – 2019/2020 .....	34
Abbildung 3-12: Inzidenz für BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) und nach Geschlecht für Deutschland 2009 – 2019 und Prognose für 2022 .....	39
Abbildung 3-13: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	42

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alaninaminotransferase
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AST	Aspartataminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
BLV	Ausgangswert ( <i>Baseline Value</i> )
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung ( <i>Best Supportive Care</i> )
BTC	Biliäre Tumore ( <i>Biliary Tract Cancer</i> )
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
dCCA	Distales Cholangiokarzinom ( <i>distal Cholangiocarcinoma</i> )
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom ( <i>extrahepatic Cholangiocarcinoma</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ES	Fortgeschrittenes Stadium ( <i>Extensive Stage</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
FDG	F-18 Desoxyglukose
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor ( <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> )
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBC	Gallenblasenkarzinom ( <i>Gallbladder Carcinoma</i> )
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Gem/Cis	Gemcitabin und Cisplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HCC	Hepatozelluläres Karzinom ( <i>Hepatocellular Carcinoma</i> )
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom ( <i>intrahepatic Cholangiocarcinoma</i> )
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IU	Internationale Einheit ( <i>International Unit</i> )
KOF	Körperoberfläche
LLN	Unterer Normwert ( <i>Lower Limit of Normal</i> )
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>Marketing Authorisation Holder</i> )
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSK	<i>Memorial-Sloan-Kettering</i>
nAb	Neutralisierende Antikörper
NaCl	Natriumchlorid
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ( <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom ( <i>perihilar Cholangiocarcinoma</i> )
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung ( <i>Prophylactic Cranial Irradiation</i> )
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PK	Pharmakokinetik
PS	<i>Performance Status</i>
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
RKI	Robert Koch-Institut

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom ( <i>Small Cell Lung Cancer</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	Oberer Normwert ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
V. a.	Verdacht auf
WHO	<i>World Health Organisation</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 (Imfinzi®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (*Biliary Tract Cancer, BTC*) [1].

Mit *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin* als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens von Durvalumab wird der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im vorliegenden Dossier gefolgt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 01. April 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-012) wurde für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin folgende zVT festgelegt [2]:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

Die AstraZeneca GmbH folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie der Fachinformation von Durvalumab.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-012 Durvalumab zur Behandlung maligner biliärer Tumore. 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Definition und Häufigkeit des biliären Karzinoms

Biliäre Tumore (*Biliary Tract Cancer*, BTC) sind eine heterogene maligne Tumorentität, welche epithelialen Ursprungs ist und zumeist ein für Cholangiozyten typisches Differenzierungsmuster aufweist [1, 2]. Biliäre Tumore umfassen Gallenblasenkarzinome (GBC) sowie Karzinome der Gallengänge (sogenannte Cholangiokarzinome). Karzinome der Gallengänge werden nach anatomischer Lokalisation wiederum unterteilt in intrahepatische (iCCA), perihiläre (pCCA; sogenannter Klatskin-Tumor) und distale (dCCA) Cholangiokarzinome. Das pCCA und das dCCA werden häufig als extrahepatische Cholangiokarzinome (eCCA) zusammengefasst [1] (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2). Die iCCA nehmen ihren Ausgang von den intrahepatischen Gallengängen proximal des *Ductus hepaticus dexter* bzw. *sinister*. Die pCCA sind im Bereich des *Ductus hepaticus dexter/sinister* bzw. des *Ductus hepaticus communis* bis zur Einmündung des *Ductus cysticus* lokalisiert, und distal der Mündung des *Ductus cysticus* in den *Ductus hepaticus communis* gelegene Karzinome werden als dCCA bezeichnet. Karzinome der Gallenblase umfassen die Gallenblase selbst und den *Ductus cysticus*.

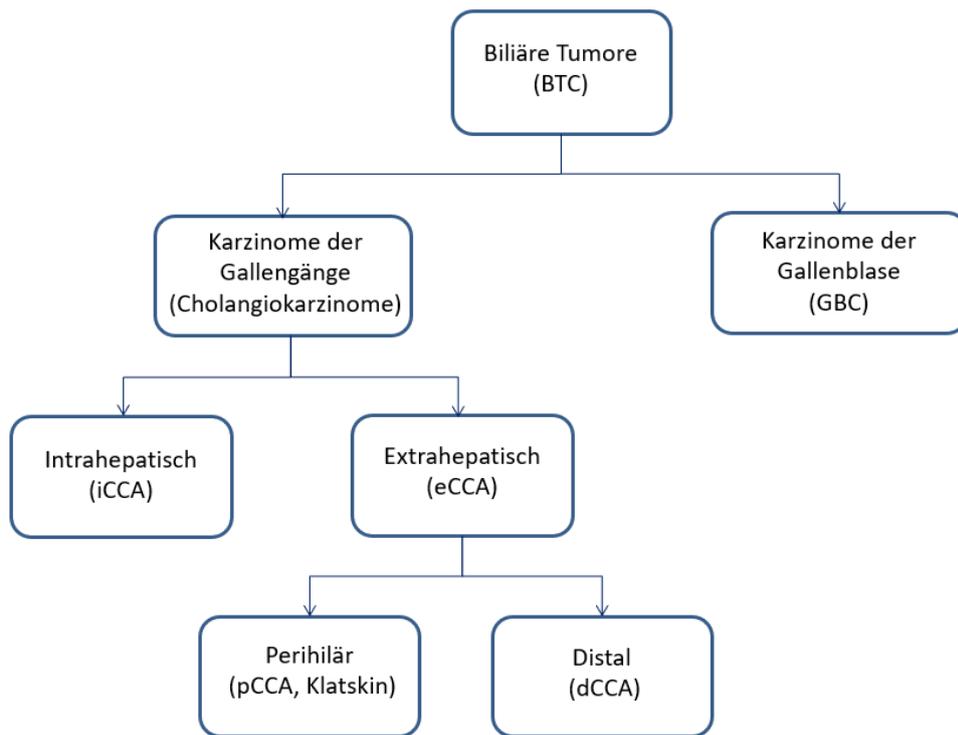


Abbildung 3-1 Subtypen des BTC nach anatomischer Lokalisation (eigene Darstellung nach [1])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

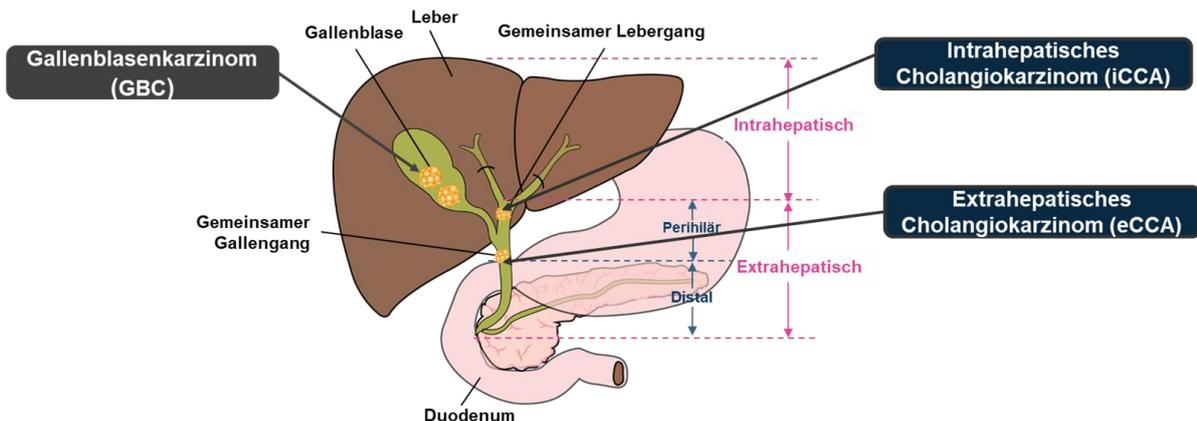


Abbildung 3-2 Schematische Darstellung der Gallenwege und Gallenblase mit Zuordnung der BTCs nach anatomischer Lokalisation (modifiziert nach [3])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [ICD]-10) werden die anatomischen Subtypen des BTC den im Folgenden genannten Kodierungen zugeordnet [2]:

Tabelle 3-1: Zuordnung der BTC-Subtypen zu den ICD-10-Kodierungen

iCCA	C22.1 Intrahepatisches Gallengangskarzinom zusammen mit sonstigen näher bezeichneten Karzinomen der Leber C22.7 und Leber, nicht näher bezeichnet C22.9
GBC	C23 bösartige Neubildung der Gallenblase
eCCA	C24.- extrahepatischer Gallengang, <i>Ampulla hepatopancreatica</i> , Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend sowie Gallenwege, nicht näher bezeichnet
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [2, 4]	

Mit einem Anteil von weniger als 1 % an den malignen Tumoren und von 3 % aller Karzinome bei Erwachsenen ist das BTC insgesamt eine seltene Tumorerkrankung [2, 3, 5]. Die Inzidenz der BTC-Subtypen weist jedoch deutliche regionale Unterschiede auf [1, 2, 6]. Dies liegt unter anderem in der unterschiedlichen Prävalenz von Risikofaktoren begründet [1, 6]. In Regionen mit gehäuftem Auftreten von parasitären Infektionen mit Leberegelern (z.B. Südostasien) geht dies als Risikofaktor mit höheren BTC-Inzidenzen einher [1, 5]. Das GBC wiederum tritt vielfach in Chile, Indien und Osteuropa auf, wo es ein signifikantes Gesundheitsproblem darstellt [2, 5]. In Westeuropa und den USA hingegen sind sowohl Karzinome der Gallengänge (0,3 – 3,5 Fälle pro 100.000 Einwohner:innen in Europa, USA und Australien) als auch das GBC (1,6 – 2 Fälle pro 100.000 Einwohner:innen in Westeuropa und USA) selten [2, 5].

Das mittlere Erkrankungsalter des BTC liegt in Deutschland je nach Subtyp und Geschlecht zwischen 72 und 79 Jahren, wobei die Rate der Neuerkrankungen abhängig von Subtyp und Geschlecht variiert [2, 5]. Während Männer häufiger am iCCA und eCCA erkranken, ist die Inzidenz des GBC bei Frauen höher als bei Männern (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Prognose des BTC ist insgesamt ungünstig, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate über alle Krankheitsstadien summiert von nur 10 – 17 % [2].

### Histologische Subtypen

Beim BTC handelt es sich in allen Lokalisationen zumeist um biliär differenzierte Adenokarzinome, welche anhand ihrer morphologischen Ähnlichkeit zu Cholangiozyten bzw. cholangiolären Gängen als gut, moderat oder schlecht differenziert eingeteilt werden [2, 6]. Seltener können andere histologische Varianten vorkommen [6]. Beim GBC wie auch beim eCCA können zudem Mischtumore oder nicht-epitheliale Tumore auftreten [2]. Dem BTC-Subtyp des iCCA werden ausschließlich biliär differenzierte Adenokarzinome zugeordnet. Diese können weiter in einen *Large-duct*- und einen *Small-duct*-Typ unterteilt werden, welche sich bezüglich ihrer Lokalisation in der Leber (hilusnah versus peripher), ihres

Wachstumsmusters (großglandulär, duktal-tubulär versus kohärent) und ihrer Assoziation mit Präkanzerosen (ja versus nein) unterscheiden [2].

### **Ursachen und Pathogenese**

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines BTC unterscheiden sich deutlich zwischen den verschiedenen Subtypen [1, 2, 7]. Einige das gesamte BTC umfassende Risikofaktoren sind bekannt, diese beinhalten Infektionen mit Leberegelern und die daraus resultierenden chronischen Cholangitiden, sowie Cholelithiasis und kongenitale Anomalien (z. B. Choledochuszysten und Caroli-Syndrom). Diese stellen insbesondere in ostasiatischen Ländern wesentliche Risikofaktoren dar, Anomalien der Gallengänge können aber durchaus auch in westlichen Ländern eine Rolle für die Entstehung eines BTC spielen [1]. Darüber hinaus gilt die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) als wichtiger Risikofaktor für alle Subtypen des BTC. Patient:innen mit PSC weisen mit 9 % ein deutlich erhöhtes 10-Jahresrisiko auf an einem BTC zu erkranken [1]. Viele Erkrankungen an einem BTC treten jedoch auch spontan und ohne das Vorhandensein offensichtlicher Risikofaktoren auf [7].

Für das iCCA spezifische Risikofaktoren umfassen eine bestehende Leberzirrhose, Adipositas, Fettleber, Diabetes mellitus sowie chronische Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus. Ebenso erhöhen der Konsum von Alkohol und Zigaretten das Risiko an einem iCCA zu erkranken [1, 2].

Für das eCCA sind bislang keine weiteren neben den oben genannten übergreifenden Risikofaktoren bekannt, neben chronischen Entzündungen der Gallengänge scheint ebenfalls das Rauchen von Zigaretten einen Einfluss auf die Entstehung eines eCCA zu haben [2, 7].

Beim GBC gelten neben dem PSC das Vorhandensein von Gallensteinen, weibliches Geschlecht, höheres Alter, familiäre Prädisposition, Adipositas, die Porzellangallenblase, Gallenblasenpolypen und weitere chronische bakterielle (z. B. Salmonellen) oder parasitäre Infektionen als die relevantesten Risikofaktoren. In bis zu 70 – 90 % aller GBC-Fälle liegen zusätzlich Gallensteine vor, hierbei ist jedoch unklar, ob die Gallensteine die Ursache des GBC sind [1, 2, 6].

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

Die Prognose des BTC ist insgesamt ungünstig und verschlechtert sich mit fortschreitendem Krankheitsstadium [2, 8]. Hinzu kommt, dass frühe Stadien des BTC, insbesondere des iCCA, lange asymptomatisch verlaufen können und auftretende Krankheitssymptome häufig unspezifisch sind [2, 9]. Infolgedessen werden 60 % aller biliären Tumore daher erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wobei in weniger als 40 % der Fälle noch eine komplette chirurgische Resektion und damit ein kurativer Ansatz möglich ist [9].

In frühen Stadien wird das BTC hauptsächlich zufällig bei Routineeingriffen und -untersuchungen entdeckt [6, 9]. Speziell das GBC wird in etwa 50 – 70 % aller Fälle im Rahmen einer chirurgischen Entfernung der Gallenblase aus anderer Indikation (z. B. Gallenblasenentzündung und Gallensteine) diagnostiziert. Zufällig entdeckte GBC sind hierbei mit einem besseren Überleben assoziiert [1, 6].

Die häufigsten Symptome wie Gelbsucht (Ikterus) oder Cholangitis manifestieren sich oft erst in weiter fortgeschrittenen Stadien [2, 9] und sind vor allem von der Lokalisation des Primärtumors und dem Vorhandensein von Metastasen abhängig. Kommt es zu einer Kompression oder einem Verschluss vor allem großer Gallenwege, kann dies zu einer obstruktiven Gelbsucht und damit einhergehenden Symptomen wie gelben Skleren, dunklem Urin, hellem Stuhl und Pruritus führen. Weitere Symptome können konstitutioneller Natur (wie z. B. Fatigue, Anorexie, Gewichtsverlust, Abdominalschmerz oder Nachtschweiß) oder die Folge einer zugrundeliegenden Erkrankung wie der chronischen Lebererkrankung sein [6].

Das iCCA und das GBC können sich insbesondere durch Schmerzen vorrangig im rechten Oberbauch bemerkbar machen [6]. Beim eCCA treten Gallenabflussstörungen und Cholangitis in der Regel häufiger und früher auf als beim iCCA und GBC [2, 9].

### Diagnostik

Der klinische Verdacht auf ein BTC kann sich als Zufallsbefund z. B. aus einer Endoskopie oder Sonographie stellen oder in Folge oben genannter klinischer Symptome. Bei klinischem Verdacht auf ein BTC erfolgt die weitere Abklärung mittels Schnittbildgebung [1]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt eine kontrastverstärkte Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens zur Erhebung des Tumorstadiums, ergänzt um eine mehrphasische, hepatische Magnetresonanztomographie (MRT) bei primär chirurgisch resezierbaren Befunden [1]. In der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung zeigen sich Vorteile für das kontrastverstärkte MRT, dies ist relevant zur Festlegung einer möglichen Resektabilität. Die Bildgebung ist neben der Ausbreitungsdiagnostik relevant zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie Lebermetastasen anderen Ursprungs oder dem hepatozellulären Karzinom [1]. Die Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) kann in Einzelfällen zur Beurteilung extrahepatischer Manifestationen ergänzende Informationen liefern (bei Patient:innen mit primär resezierbaren Befunden) die Anwendung ist aber kein etablierter Standard in Deutschland [1].

Darüber hinaus sollte bei palliativer und bei kurativer Behandlungsindikation des BTC eine histologische und eventuell zytologische Diagnosesicherung erfolgen. Bei in der Bildgebung klar abgegrenzten und somit resezierbaren Tumoren kann diese auch intraoperativ als Schnellschnitt erfolgen. Eine histologische Diagnosesicherung ist insofern erforderlich, da keine Kriterien für bildgebende Verfahren existieren, welche das Vorliegen eines iCCA abschließend belegen können. Beim eCCA kann sich die Abgrenzung von entzündlichen und prämaligen nicht-invasiven Veränderungen schwierig gestalten. Auch zytologische und histologische Verfahren sind hier von eingeschränkter Sensitivität [1].

Die Typisierung des BTC wird anhand der anatomischen Lokalisation vorgenommen, während die histologische Differenzierung gemäß der aktuellen *World Health Organisation* (WHO)-Klassifikation bestimmt werden sollte [1].

Bei inoperablen Karzinomen sollte vor Therapiebeginn zudem darauf geachtet werden, ausreichend Gewebe für weiterführende, insbesondere molekularpathologische Untersuchungen sicherzustellen. Molekularpathologische Untersuchungen können auch zur

Therapieentscheidung beitragen, da biliäre Tumore, insbesondere iCCA vom *Small-duct*-Typ, aufgrund bestimmter molekularer Veränderungen teilweise für eine zielgerichtete Therapie infrage kommen [1]. Eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes zur Diagnosesicherung ist bei einem nicht-resizierbaren, metastasierten BTC obligat [2].

Die Abbildung 3-3 zeigt den Diagnostik-Algorithmus des BTC gemäß der deutschen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [1].

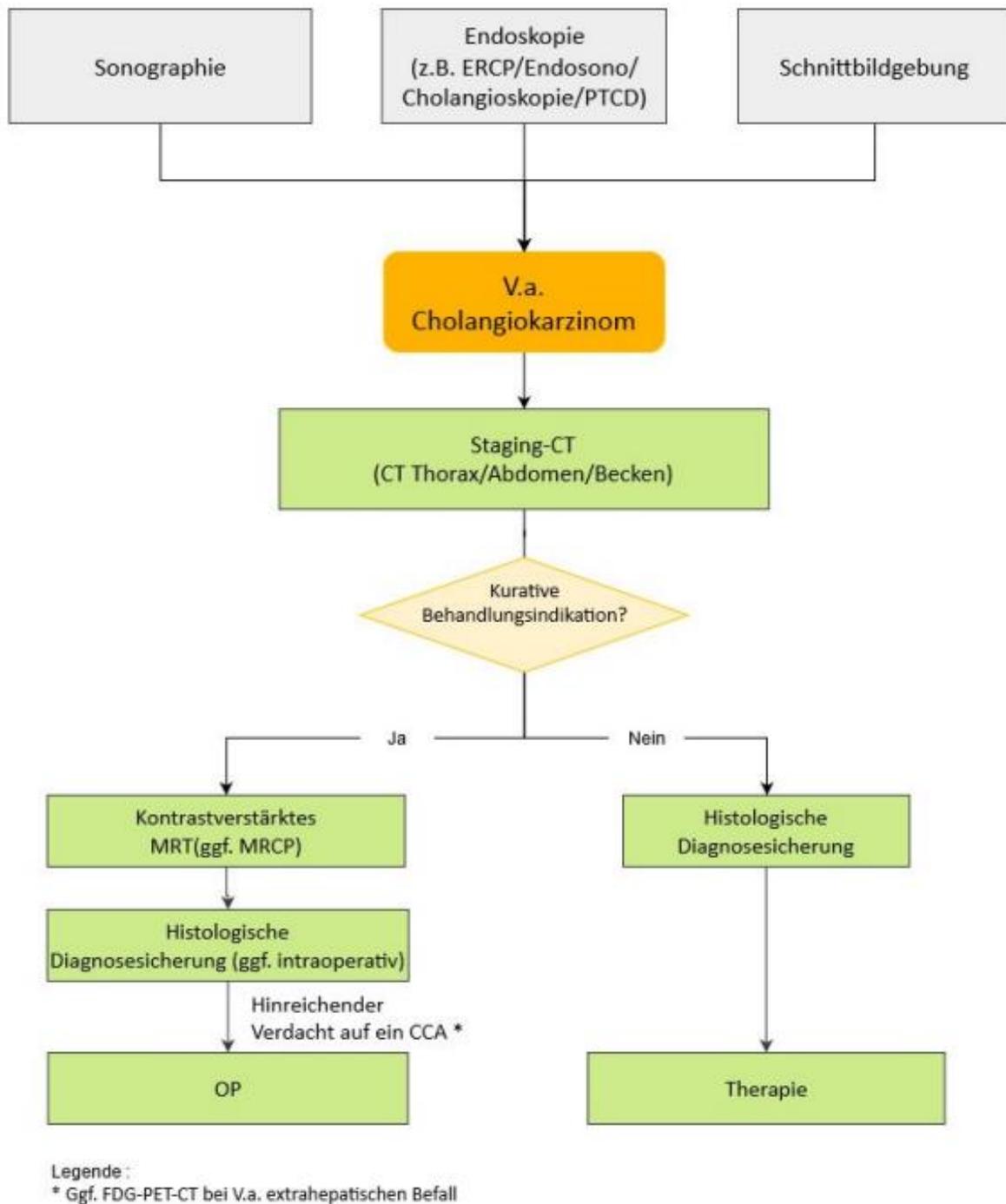


Abbildung 3-3 Diagnostikalgorithmus des BTC [1]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

**Einteilung der Krankheitsstadien**

Das BTC wird in verschiedene Stadien mit prognostischer Aussagekraft eingeordnet. Die Stadieneinteilung erfolgt hierbei anhand der derzeit aktuellen 8. Version der *Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC)* Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation. Für das BTC liegen entsprechend der Lokalisationen (intrahepatisch; extrahepatisch: perihilär, distal; Gallenblase) jeweils eigene TNM-Klassifikationen vor, diese erlauben jedoch keine abschließende Bewertung der Tumorresektabilität [1]. Für das pCCA existiert darüber hinaus die Einteilung nach Bismuth-Corlette sowie die *Memorial-Sloan-Kettering (MSK)*-Klassifikation. Letztere ist als einzige Klassifikation geeignet, um die Tumorresektabilität des pCCA zu beurteilen [2].

**Zielpopulation**

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC, welche für die palliative Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin geeignet sind.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

*Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient:innen mit BTC im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium, die eine Erstlinientherapie mit palliativer Zielsetzung erhalten.

#### **Therapieempfehlungen und -ziele**

Für Karzinome der Gallengänge (iCCA und eCCA) ist eine chirurgische Entfernung mit dem Ziel einer kompletten Tumorsektion (R0) die derzeit einzige kurative Behandlungsoption. Lymphknotenmetastasen (N1), eine Gefäßinvasion sowie Multifokalität des iCCA sind hierfür von prognostischer Relevanz, jedoch nicht *per se* eine Kontraindikation [1]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie wird eine chirurgische Resektion für das iCCA, pCCA und dCCA empfohlen, sobald eine komplette Resektion (R0) als möglich angesehen wird. Hierbei ist im Falle einer partiellen Hepatektomie beim iCCA vorab eine Beurteilung der Leberfunktion obligat [1, 2].

Auch beim GBC wird gemäß S3-Leitlinie eine chirurgische Entfernung empfohlen, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint und der Tumor nicht fernmetastasiert ist. Die Invasionstiefe des Tumors in die Gallenblasenwand bestimmt hierbei das chirurgische Vorgehen. Für ein im Rahmen einer Cholezystektomie zufällig entdecktes GBC bestimmt der Tumorstatus (T), ob eine Nachresektion erforderlich ist. Diese sollte ab dem Stadium T1b erfolgen [1].

Im Anschluss an eine Resektion soll aufgrund des hohen Rezidivrisikos bei allen anatomischen BTC-Subtypen eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden [1]. Dies ist leitlinienkonform, richtet sich an Patient:innen mit ausreichender Rekonvaleszenz (*Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance Status [PS] 0 – 1*), stellt jedoch in Deutschland eine *Off-label*-Behandlung dar.

Im nicht resezierbaren oder im metastasierten Stadium wird für Patient:innen mit adäquatem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 – 2) eine Systemtherapie mit palliativer Intention empfohlen [1].

Sowohl in der palliativen als auch in der kurativen Behandlungssituation sollen Patient:innen in einem interdisziplinären/multidisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. Hier werden Therapiemöglichkeiten des:der Patient:in inklusive der Resektabilität individuell evaluiert und

eine Behandlungsempfehlung ausgesprochen [1, 2, 5]. Abbildung 3-4 zeigt den Therapiealgorithmus für das nicht resezierbare oder metastasierte BTC.

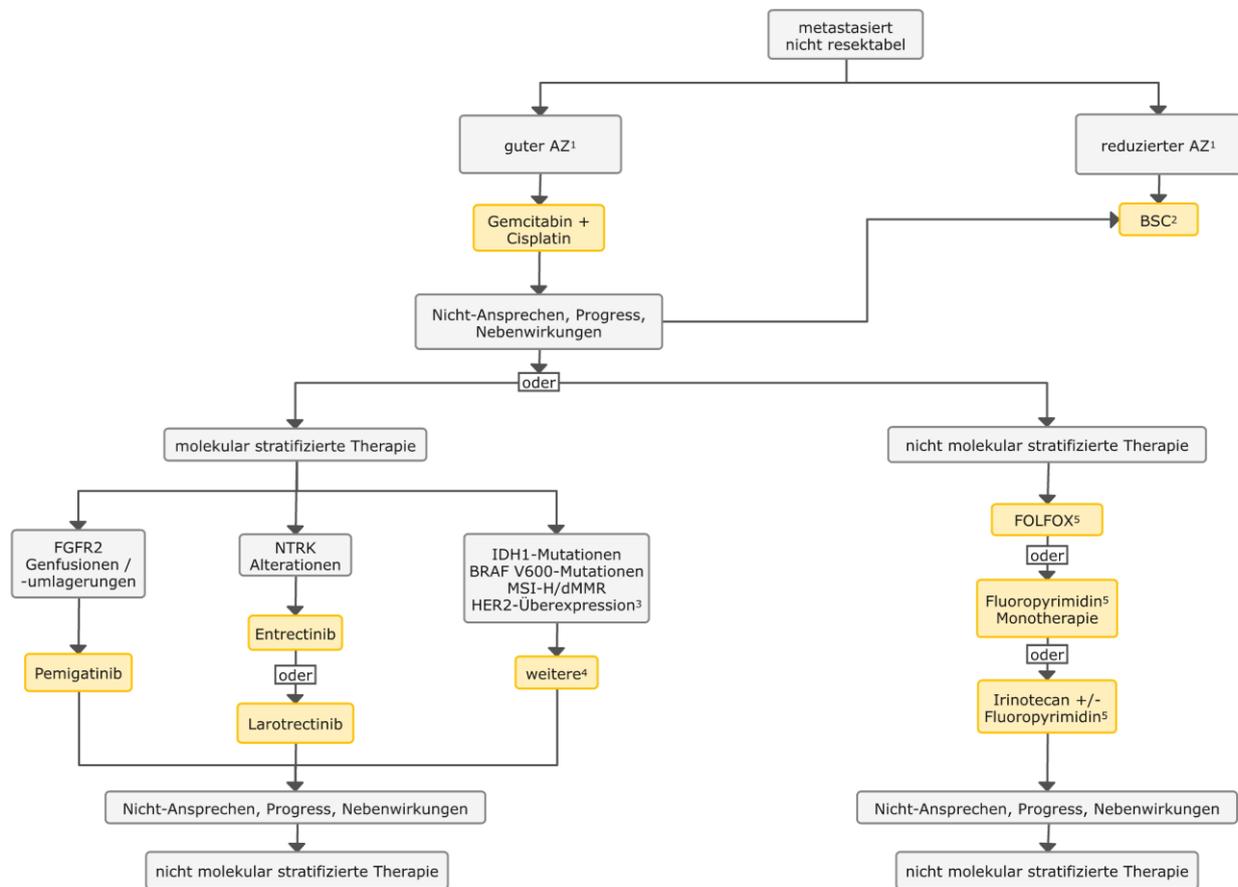


Abbildung 3-4 Therapiealgorithmus des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC [2]

1: Allgemeinzustand;

2: *Best Supportive Care*;

3: für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU;

4: Optionen im *Off-Label-Use*: IDH1-Mutationen – Ivosidenib, BRAF V600-Mutationen – Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression,

5: vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der palliativen Erstlinientherapie ist derzeit eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin Mittel der Wahl, insbesondere für Patient:innen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 [1]. Bei einem ECOG-PS von 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen [1]. Für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion steht Oxaliplatin als Alternative zu Cisplatin zur Verfügung [1]. Die Datenlage zum Anteil der BTC-Patient:innen mit den jeweiligen ECOG-PS ist begrenzt. Die meisten Erhebungen gehen nicht von einer Grundgesamtheit aus, welche alle ECOG-Stadien umfasst. Park et. al 2017 berichten für 482 Patient:innen mit metastasiertem BTC einen Anteil von 86,7 % mit einem ECOG-PS von 0 – 2 [10].

In der 2022 überarbeiteten Leitlinie zum BTC der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) wird außerdem Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin basierend auf den Ergebnissen der TOPAZ-1-Studie bereits als zu berücksichtigende Therapieoption für die Erstlinie empfohlen [5]. Duvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wurde als Substanz, die das Überleben oder die Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation substanziell verbessert, auf der *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) mit der zweithöchsten Punktzahl von 4 (substanzieller Nutzen) bewertet [5].

Nach Versagen oder bei Unverträglichkeit der Erstlinientherapie sollte Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand gemäß S3-Leitlinie als Zweitlinientherapie eine weitere Therapieoption angeboten werden. Das Chemotherapieregime Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) bei Patient:innen mit einem ECOG-PS von 0 – 1 sowie eine Irinotecan-haltige Therapie werden hierbei als Optionen genannt. Zudem sollten diese Patient:innen in einem Tumorboard vorgestellt werden und eine molekulare Charakterisierung des Tumors erfolgen, um mögliche zielgerichtete Therapieoptionen für genetische Alterationen zu identifizieren [1]. Bei Vorliegen eines Rearrangements oder einer Fusion des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) kommt für nach mindestens einer systemischen Therapie progrediente Patient:innen eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib in Frage [1].

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

Mit einer 5-Jahres Überlebensrate von nur 10 – 17 % zählt das BTC zu den aggressivsten und therapieresistentesten Krebsarten [8]. Die derzeit einzige kurative Behandlungsmöglichkeit ist eine komplette chirurgische Resektion. Diese kommt allerdings häufig nicht infrage, da das BTC aufgrund seiner meist späten Symptomatik bei vielen Patient:innen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und somit oft nur noch palliativ behandelt werden kann [9]. Trotz erfolgter radikaler, chirurgischer Resektion besteht ein hohes Rezidivrisiko, welches beim pCCA bei 40 – 80 % liegt. Andere Subtypen des BTC weisen ähnlich hohe Rezidivraten auf [1].

Seit 2010 ist der derzeitige Standard Gemcitabin/Cisplatin durch die Phase-III-Studie ABC-02 definiert, welche eine Überlegenheit von Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin zur Behandlung des BTC zeigen konnte [11, 12]. Eine Vielzahl an klinischen Studien mit alternativen Systemtherapien konnte zwischenzeitlich keinen Vorteil gegenüber Gemcitabin und Cisplatin zeigen [13-15]. Zwar ist die Gabe von Gemcitabin und Cisplatin zur palliativen, systemischen Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC leitlinienkonform, dennoch stellt sie in Deutschland eine *Off-Label*-Behandlung dar. Gemcitabin und Cisplatin sind gemäß Fachinformationen nicht zur Behandlung des BTC zugelassen [16, 17], sind aber in Deutschland für den *Off-label-Use* bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) ordnungs- und erstattungsfähig [18]. Es besteht ein großer medizinischer Bedarf an weiteren wirksamen, sicheren und gut verträglichen zugelassenen Therapieoptionen zur systemischen Erstlinienbehandlung des BTC. Eine Ergänzung der Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin durch Medikamente mit alternativen Wirkmechanismen stellt hier eine vielversprechende Option dar.

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Gem/Cis), gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie, ist der erste immunonkologische Ansatz mit Chemotherapie zur Behandlung des BTC und deckt den hohen therapeutischen Bedarf zur Behandlung von BTC-Patient:innen. In der TOPAZ-1-Studie zeigen sich gegenüber der zVT (Gem/Cis) bedeutsame signifikante Vorteile für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis [19, 20]:

Bemerkenswert ist zudem, dass Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis bereits am 10. November 2022 Eingang in die europäische BTC-Leitlinie der ESMO gefunden hat. Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird hierin als zu berücksichtigende Therapieoption für die palliative Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC empfohlen und wurde als Substanz, die das Überleben oder die Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation substanziell verbessert, auf der ESMO-*Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) mit einer Punktzahl von 4 (substanzieller Nutzen) bewertet [5].

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist somit eine wirksame und verträgliche palliative Erstlinienbehandlung für Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC und stellt den ersten bedeutsamen Therapiefortschritt seit über 10 Jahren in diesem Anwendungsgebiet dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für Deutschland liegen für das BTC insgesamt keine übergreifenden epidemiologischen Zahlen vor. Dies ist auch dadurch bedingt, dass dem BTC verschiedene Tumorentitäten zugeordnet werden, welche nach ICD-10 unterschiedlich verschlüsselt und zugeordnet werden: Dies umfasst Entitäten der Leber (ICD-10 C22), der Gallenblase (ICD-10 C23) und „Sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege“ (ICD-10 C24.). Unter ICD-10 C24.- werden allgemein die extrahepatischen Cholangiokarzinome verstanden (vgl. [21]). Die in diesem Abschnitt dargestellten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung umfassen die intrahepatischen Cholangiokarzinome (ICD-10 C22.1), Karzinome der Gallenblase (ICD-10 C23) und der extrahepatischen Cholangiokarzinome (ICD-10 C24.-) und bilden so das gesamte BTC ab (siehe Tabelle 3-1 in Abschnitt 3.2.1). Aufgrund ihrer Lokalisation werden Karzinome der *Ampulla Vateri* in der ICD-10-Kodierung unter C24.- erfasst. Karzinome der *Ampulla Vateri* sind damit in den Auswertungen für Deutschland des Robert Koch-Instituts (RKI) bzw. des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) in C24.- und folglich in den nachfolgenden Schätzungen zu Inzidenz und Prävalenz enthalten, da deutsche Daten zum Anteil von Karzinomen der *Ampulla Vateri* an C24.- nicht vorliegen. Karzinome der *Ampulla Vateri* zählen jedoch laut der aktuellen WHO-Klassifikation zu den Tumoren des Duodenums und der *Ampulla* und nicht zu den BTC-Karzinomen [2, 22]. Zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf das BTC in der Erstlinienbehandlung im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium. Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das BTC werden in den folgenden Abschnitten für die einzelnen ICD-10-Kodierungen des BTC dargestellt.

#### **Inzidenz der biliären Tumore (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-)**

Das BTC tritt in Deutschland sehr selten auf. Insgesamt erkrankten im Jahr 2018 ca. 3.826 Frauen und 3.651 Männer an BTC, was einer rohen Erkrankungsrate von 9,1 Fällen pro 100.000 Frauen und 8,9 Fällen pro 100.000 Männern entspricht. Daten für Personen mit dem Geschlechtsmerkmal „Diverse“ liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor und werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Für das Jahr 2022 werden 3.740 Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 4.006 bei Männern prognostiziert. Die Zahlen zur Inzidenz des BTC-Gesamt in Deutschland sind in der folgenden Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Inzidenz des BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) für Deutschland

Inzidenz	2017		2018		2019		Prognose 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen <sup>a</sup>	4.057	3.693	3.781	3.703	3.771	3.756	3.740	4.006
Rohe Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	9,7	9,1	9,0	9,1	8,9	9,1	8,9	9,7

a: Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD/GBE und eigenen Berechnungen. Die Angaben für BTC-Gesamt wurden als Summe aus iCCA (ICD-10 C22.1) und bösartigen Neubildungen der Gallenblase und Gallenwege (ICD-10 C23+C24.-) berechnet. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet. Die Zahlen zu Neuerkrankungen und zur Rohe Erkrankungsrate für C22.1 basieren auf einem iCCA-Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge ICD-10 C22.- [23].

b: Je 100.000 Personen

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [21, 23, 24]

In Bezug auf die Neuerkrankungen bestehen für das BTC insgesamt geringe geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Für die Jahre 2017 bis 2019 liegt die Inzidenz des BTC bei Frauen etwas höher als bei Männern (siehe Tabelle 3-2). Das BTC weist ein hohes Erkrankungsalter auf, hier liegt das mediane Neuerkrankungsalter für jede einzelne Tumorentität (C22.-, C23, C24.-) mit 71 bis 77 Jahren über dem mittleren Erkrankungsalter von Krebs insgesamt (69 bis 70 Jahre) [24]. Insgesamt steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, bei Kindern und Jugendlichen tritt das BTC äußerst selten auf (siehe Abbildung 3-5, Abbildung 3-6, Abbildung 3-7). Im Folgenden wird auf die einzelnen Subtypen des BTC eingegangen.

### ***Inzidenz der intrahepatischen Cholangiokarzinome (ICD-10 C22.1)***

Das iCCA wird aufgrund seiner Lokalisation in der ICD-10-Systematik einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge zugeordnet (ICD-10 C22.-). Für die spezifische Codierung des iCCA (C22.1) stehen für Deutschland jedoch keine aktuellen öffentlich zugänglichen Zahlen zur Verfügung, das iCCA wird vom RKI lediglich als Anteil von C22.- berichtet. Der Anteil des iCCA an C22.- beträgt laut aktuellen RKI-Daten 26 % [24]. In einer Zusatzauswertung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) für die Jahre 2013/2014 werden geschlechtsspezifische Anteile für das iCCA an C22.- angegeben: 40 % für Frauen und 19 % für Männer [23]. Die folgenden Angaben zum iCCA als Anteil von C22.- und zur Ableitung der Patientenzahlen für das iCCA beziehen sich auf die Zahlen der Zusatzauswertung der GBE, da angenommen wird, dass die geschlechtsspezifischen Anteile des iCCA im Zeitverlauf weitestgehend stabil sind (vgl. Abbildung 3-8 und Abbildung 3-9).

Im Jahr 2019 erkrankten ca. 2.953 Frauen und ca. 6.510 Männer an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-), was einer rohen Erkrankungsrate von 7,0 Fällen pro 100.000 Frauen bzw. 15,9 Fällen pro 100.000 Männern entspricht [21]. Entsprechend erkrankten ca. 1.181 Frauen und 1.237 Männer an einem iCCA, was einer rohen Erkrankungsrate von 2,8 Fällen pro 100.000 Frauen bzw. 3,0 Fällen pro 100.000 Männern entspricht. Für das Jahr 2022 werden für C22.- 3.100 Neuerkrankungsfälle

bei Frauen und 7.400 bei Männern prognostiziert, entsprechend ergeben sich für das iCCA 1.240 Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 1.406 Neuerkrankungsfälle bei Männern für das Jahr 2022 (Tabelle 3-3).

#### ***Inzidenz der Gallenblasenkarzinome (ICD-10 C23)***

Das GBC tritt in Deutschland sehr selten auf. Nach Auswertungen des ZfKD erkrankten im Jahr 2019 ca. 986 Frauen und ca. 467 Männer an einem GBC (ICD-10 C23), was einer rohen Erkrankungsrate von 2,3 Fällen pro 100.000 Frauen bzw. 1,1 Fällen pro 100.000 Männern entspricht (Tabelle 3-3) [21].

Zur Prognoseabschätzung für das Jahr 2022 werden vom RKI ausschließlich die summierten Neuerkrankungsfälle für die ICD-10-Kodierungen C23 (GBC) und C24.- (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) gemeinsam angegeben [24]. Werden die Daten des Jahres 2019 von C23 als Anteil an C23 und C24.- für die Prognoseabschätzung von C23 für das Jahr 2022 berücksichtigt [21], so werden für das GBC entsprechend 952 Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 482 Neuerkrankungsfälle bei Männern erwartet, was einer rohen Erkrankungsrate von 2,2 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen bzw. 1,1 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern entspricht (Tabelle 3-3).

#### ***Inzidenz der extrahepatischen Cholangiokarzinome (ICD-10 C24.-)***

Unter der ICD-10 Kodierung C24.- werden im Allgemeinen die extrahepatischen Cholangiokarzinome verstanden [21]. Nach Auswertungen des ZfKD erkrankten im Jahr 2019 1.604 Frauen und 2.052 Männer an einem eCCA (ICD-10 C24.-), was einer rohen Erkrankungsrate von 3,8 Fällen pro 100.000 Frauen bzw. 5,0 Fällen pro 100.000 Männern entspricht (Tabelle 3-3) [21].

Zur Prognoseabschätzung für das Jahr 2022 werden vom RKI ausschließlich die summierten Neuerkrankungsfälle für C23 (GBC) und C24.- (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege) angegeben [24]. Werden die Daten des Jahres 2019 von C24.- als Anteil von C23 und C24.- für die Prognoseabschätzung von C24.- für das Jahr 2022 berücksichtigt [21], so werden für das eCCA entsprechend 1.548 Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 2.118 Neuerkrankungsfälle bei Männern erwartet, was einer rohen Erkrankungsrate von 3,7 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen bzw. 5,2 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern entspricht (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) und iCCA (ICD-10 C22.1), GBC (ICD-10 C23) sowie eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland

Inzidenz		2017		2018		2019		Prognose 2022	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
C22.- (iCCA)	Neuerkrankungen <sup>a</sup>	2.950 (1.180)	6.352 (1.207)	2.837 (1.135)	6.843 (1.300)	2.953 (1.181)	6.510 (1.237)	3.100 (1.240)	7.400 (1.406)
	Rohe Neuerkrankungsrate <sup>a,b</sup>	7,0 (2,8)	15,6 (3,0)	6,8 (2,7)	16,7 (3,2)	7,0 (2,8)	15,9 (3,0)	7,4 (3,0)	17,9 (3,4)
GBC	Neuerkrankungen <sup>c</sup>	1.089	474	1.028	444	986	467	952	482
	Rohe Neuerkrankungsrate <sup>b,c</sup>	2,6	1,2	2,4	1,1	2,3	1,1	2,2	1,1
eCCA	Neuerkrankungen <sup>d</sup>	1.788	2.012	1.618	1.959	1.604	2.052	1.548	2.118
	Rohe Neuerkrankungsrate <sup>b,d</sup>	4,3	4,9	3,9	4,8	3,8	5,0	3,7	5,2

a: in Klammern ( ): Zahlen zu iCCA. Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD/GBE und eigenen Berechnungen, basierend auf einem iCCA-Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) [23]. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

b: Je 100.000 Personen

c: Die Angaben basieren auf Daten des RKI/ZfKD und eigenen Berechnungen, basierend auf einem GBC-Anteil von 38 % bei Frauen und 19 % bei Männern an C23 + C24.- [21]. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

d: Die Angaben basieren auf Daten des RKI/ZfKD und eigenen Berechnungen, basierend auf einem eCCA-Anteil von 62 % bei Frauen und 82 % bei Männern an C23 + C24.- [21]. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [21, 23, 24]

### ***Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz intrahepatischer Cholangiokarzinome (ICD-10 C22.1)***

In Bezug auf die Neuerkrankungen des iCCA bestehen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Bei Männern war die Inzidenz des iCCA in den Jahren 2017 bis 2019 etwas höher als bei Frauen, wobei der Anteil von Frauen mit einem iCCA an C22.- wesentlich höher ist als der Anteil von Männern. Das mittlere Erkrankungsalter für C22.- lag im Jahr 2018 für Frauen bei 75 Jahren und für Männer bei 71 Jahren [24]. Insgesamt steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an und erreicht bei Frauen in der Altersgruppe ab 80 Jahren den höchsten Wert, bei Männern wird der höchste Wert in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen erreicht. Bei Personen unter 50 Jahren tritt eine bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) sehr selten auf (siehe Abbildung 3-5)

[21]. Für das iCCA als Anteil von C22.- wird von einer ähnlichen Altersverteilung ausgegangen.

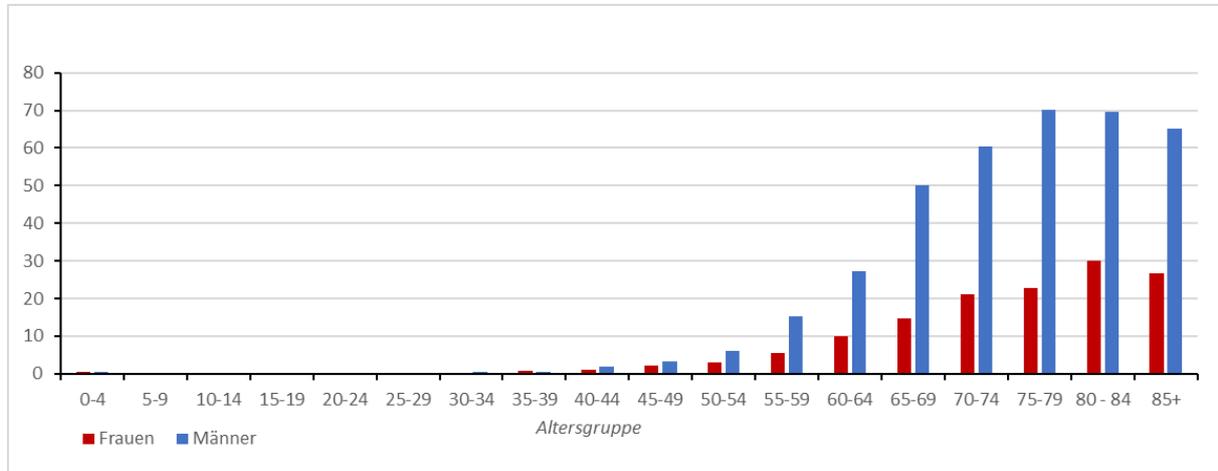


Abbildung 3-5: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht, Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22), Deutschland 2019 [21]

### ***Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz der Gallenblasenkarzinome (ICD-10 C23)***

In Bezug auf die Neuerkrankungen der GBC bestehen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Bei Frauen ist die Inzidenz des GBC insgesamt höher als bei Männern, wobei bei Frauen die Neuerkrankungsfälle seit Jahren zurückgehen und bei Männern auf einem niedrigen Niveau stabil sind [21]. Das mittlere Erkrankungsalter für GBC und eCCA lag im Jahr 2018 für Frauen bei 77 Jahren und für Männer bei 74 Jahren [24]. Insgesamt steigt die Rate der Neuerkrankungen bei Frauen und Männern mit zunehmendem Alter gleichermaßen an. Das GBC tritt bei Personen unter 50 Jahren sehr selten auf (Abbildung 3-6) [21].

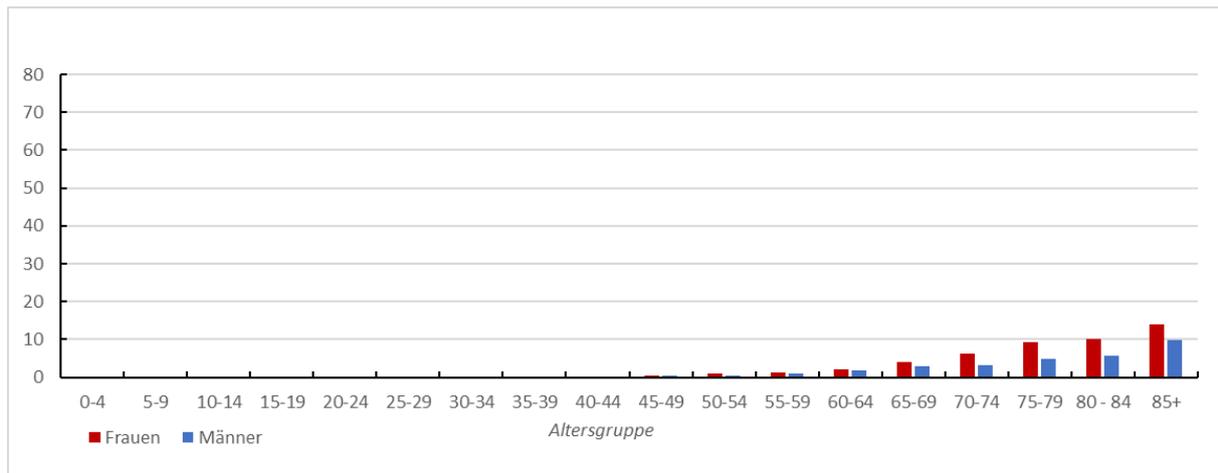


Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht, GBC (ICD-10 C23), Deutschland 2019 [21]

### ***Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz extrahepatischer Cholangiokarzinome (ICD-10 C24.-)***

In Bezug auf die Neuerkrankungen des eCCA bestehen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Bei Männern ist die Inzidenz des eCCA insgesamt etwas höher als bei Frauen, wobei die Neuerkrankungsfälle in den letzten Jahren bei Frauen und Männern weitgehend konstant geblieben sind [21]. Das mittlere Erkrankungsalter für GBC und eCCA lag im Jahr 2018 für Frauen bei 77 Jahren und für Männer bei 74 Jahren [24]. Insgesamt steigt die Rate der Neuerkrankungen bei Frauen und Männern mit zunehmendem Alter an. Bei Personen unter 50 Jahren treten eCCA sehr selten auf (Abbildung 3-7) [21].

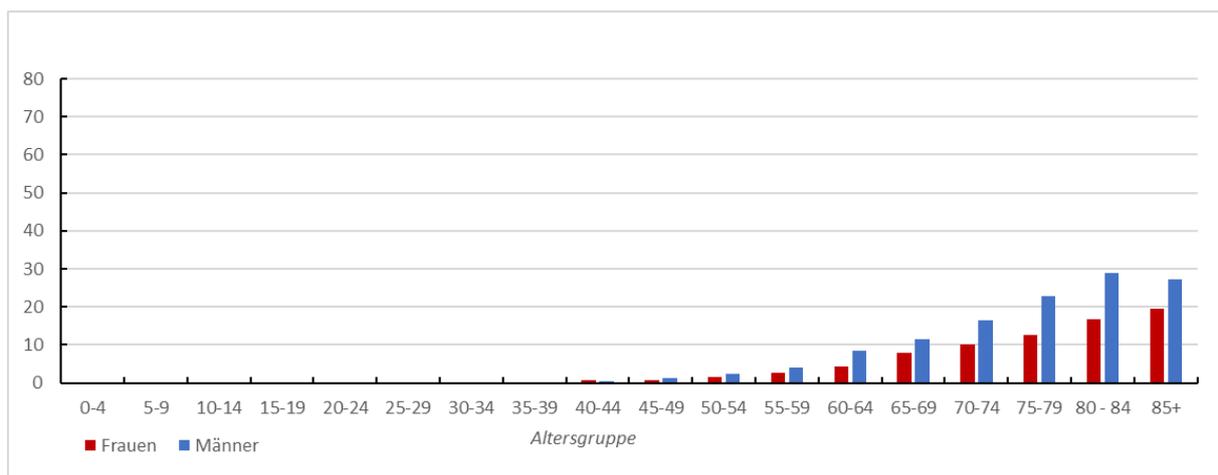


Abbildung 3-7: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht, eCCA (ICD-10 C24.-), Deutschland 2019 [21]

**Prävalenz der biliären Tumore (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-)**

Öffentlich verfügbare Daten zur Prävalenz der einzelnen BTC-Entitäten stehen für Deutschland nicht zur Verfügung. Vom RKI und der Datenbank des ZfKD werden nur für die ICD-10-Kodierungen C22.- gesamt sowie für C23 und C24.- gemeinsam Prävalenzdaten bereitgestellt. Weitere Datenquellen zur Prävalenz der einzelnen Tumorentitäten in Deutschland konnten nicht identifiziert werden. Übereinstimmend zum Vorgehen zur Berechnung der Inzidenz der einzelnen BTC-Entitäten werden die Zahlen zur Prävalenz des iCCA (ICD-10 C22.1), des GBC (ICD-10 C23) und für des eCCA (ICD-10 C24.-) entsprechend der angenommenen Anteile der einzelnen Tumorentitäten berechnet [21], [23]. Für das BTC-Gesamt lag damit die 10-Jahres-Prävalenz in Deutschland im Jahr 2019 für Frauen bei 8.402 und für Männer bei 7.828. Über alle BTC-Entitäten hinweg zeigte sich in der Altersgruppe der  $\geq 75$ -Jährigen die höchste Fallzahl (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Alters- und geschlechtsspezifische 10-Jahres-Prävalenz BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) in Deutschland für das Jahr 2019

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	$\geq 75$	Gesamt
<b>BTC-Gesamt</b>	Frauen	127	421	1.303	2.240	4.310	8.402
	Männer	108	428	1423	2.364	3.505	7.828
	Gesamt	235	849	2.726	4.604	7.815	16.230

Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD/GBE und eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

Die 10-Jahres-Prävalenz-Daten basieren auf dem iCCA Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.- [23]) und den gemeinsamen 10-Jahres-Prävalenzdaten des GBC (ICD-10 C23) und des eCCA (ICD-10 C24.-). BTC-Gesamt wurde als Summe aus iCCA und GBC + eCCA berechnet.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [21, 23, 24]

Im Folgenden werden die Daten zur 10-Jahres-Prävalenz für die einzelnen BTC-Entitäten dargestellt.

***Prävalenz der hepatozellulären Karzinome und der intrahepatischen Cholangiokarzinome (ICD-10 C22.- und ICD-10 C22.1)***

Im Jahr 2019 lag die 10-Jahres-Prävalenz von C22.- in Deutschland für Frauen bei 5.843, für Männer bei 12.480 und damit insgesamt bei 18.323 Personen. Die Altersgruppe der  $\geq 75$ -Jährigen weist dabei mit 7.704 Erkrankten die höchste Fallzahl auf. Entsprechend des geschätzten Anteils des iCCA an C22.- lag die 10-Jahres-Prävalenz des iCCA in Deutschland für Frauen (40 % von C22.-) bei 2.337 und für Männer (19 % von C22.-) bei 2.371.

***Prävalenz der Gallenblasenkarzinome (ICD-10 C23) und der extrahepatischen Cholangiokarzinome (ICD-10 C24.-)***

Im Jahr 2019 lag die 10-Jahres-Prävalenz des GBC und des eCCA zusammen in Deutschland für Frauen bei 6.065, für Männer bei 5.457 und damit insgesamt bei 11.522 Personen. Die Altersgruppe der  $\geq 75$ -Jährigen weist dabei mit 5.777 Erkrankten die höchste Fallzahl auf.

Werden die Daten von C23 als Anteil von C23 und C24.- (38,1 % bzw. 18,5 % als Anteil bei Frauen bzw. Männern) für die die Abschätzung der 10-Jahre-Prävalenz berücksichtigt, so liegt in Deutschland die 10-Jahres-Prävalenz für das GBC für Frauen bei 2.309, für Männer bei 1012 und damit insgesamt bei 3.321 Personen.

Überträgt man die Anteile ebenfalls auf das eCCA (61,9 % bzw. 81,5 % bei Frauen bzw. Männern als Anteil von C23 und C24.- im Jahr 2019), so liegt in Deutschland die 10-Jahres-Prävalenz für das eCCA für Frauen bei 3.756, für Männer bei 4.445 und damit insgesamt bei 8.201 Personen.

Die Daten zur Prävalenz der einzelnen BTC-Entitäten in Deutschland werden in Tabelle 3-5 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische 10-Jahres-Prävalenz der einzelnen BTC-Entitäten, iCCA (ICD-10 C22.1), GBC (ICD-10 C23) und eCCA (ICD-10 C24.-) in Deutschland für das Jahr 2019

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
<b>C22.- (iCCA)<sup>a</sup></b>	Frauen	163 (65)	345 (138)	996 (389)	1.603 (641)	2.736 (1.094)	5.843 (2.337)
	Männer	187 (36)	597 (113)	2.474 (470)	4.254 (808)	4.968 (944)	12.480 (2.371)
	Gesamt	350 (101)	942 (251)	3.470 (868)	5.857 (1.449)	7.704 (2.038)	18.323 (4.708)
<b>GBC<sup>b</sup></b>	Frauen	24	108	345	609	1.224	2.309
	Männer	13	58	177	288	475	1.012
	Gesamt	37	166	521	897	1.699	3.321
<b>eCCA<sup>c</sup></b>	Frauen	38	175	560	990	1.992	3.756
	Männer	59	257	776	1.268	2.086	4.445
	Gesamt	97	432	1.337	2.258	4.078	8.201

Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD und eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

a: in Klammern ( ): Zahlen zum iCCA, eigene Berechnungen, basierend auf einem iCCA-Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) [23]

b: Zahlen zum GBC, eigene Berechnungen, basierend auf einem GBC-Anteil von 38 % bei Frauen und 19 % bei Männern an C23 und C24.-. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

c: Zahlen zum eCCA, eigene Berechnungen, basierend auf einem eCCA-Anteil von 62 % bei Frauen und 82 % bei Männern an C23 und C24.-. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [21, 23, 24]

*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.

Beim BTC sind die Entwicklungen je nach Subtyp und Geschlecht gering unterschiedlich. Daher werden Inzidenz und Prävalenz für den jeweiligen Subtyp und für Frauen und Männer separat betrachtet.

Bei C22.- (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallenwege), dem das iCCA nach ICD-10-Systematik zugeordnet wird, entwickeln sich die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten bei beiden Geschlechtern gleichläufig. Seit Ende der 1990er-Jahre zeigen sich bei Frauen und Männern leicht steigende Raten für C22.-, wobei der Anstieg der Neuerkrankungsraten stärker ist als die altersstandardisierten Sterberaten (siehe Abbildung 3-8). Da das iCCA bei Frauen einen Anteil von 40 % und bei Männern einen Anteil von 19 % am C22.- ausmacht, entwickeln sich dessen altersstandardisierte Neuerkrankungsraten und Sterberaten auf einem geringeren Niveau (Abbildung 3-9). Deutlich wird hierbei, dass sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede von C22.- in den Raten des iCCA nicht wiederfinden, sondern dass es beim iCCA zwischen den Geschlechtern keine auffallenden Unterschiede in den Erkrankungs- und Sterberaten gibt.

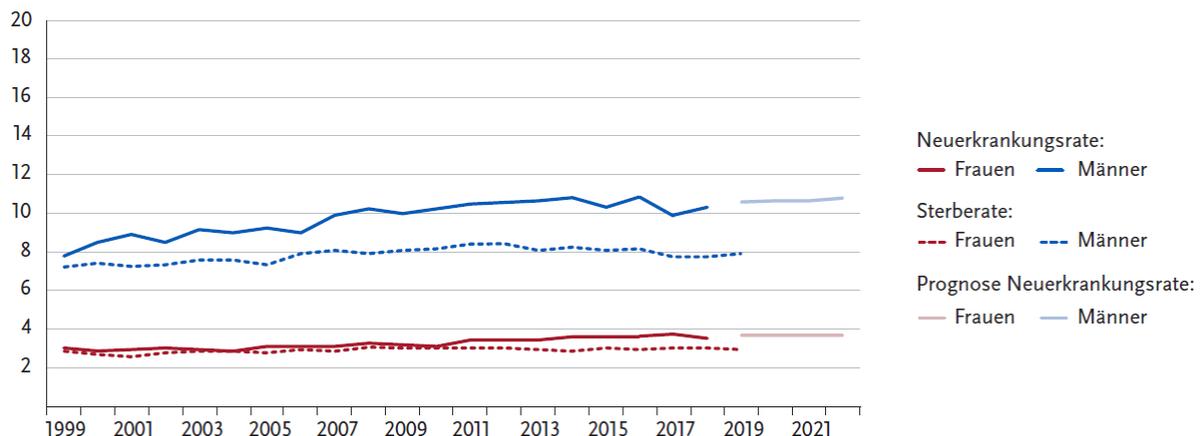


Abbildung 3-8: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) für Deutschland 1999 – 2018/2019, sowie Prognose bis 2022

Quelle: [24]

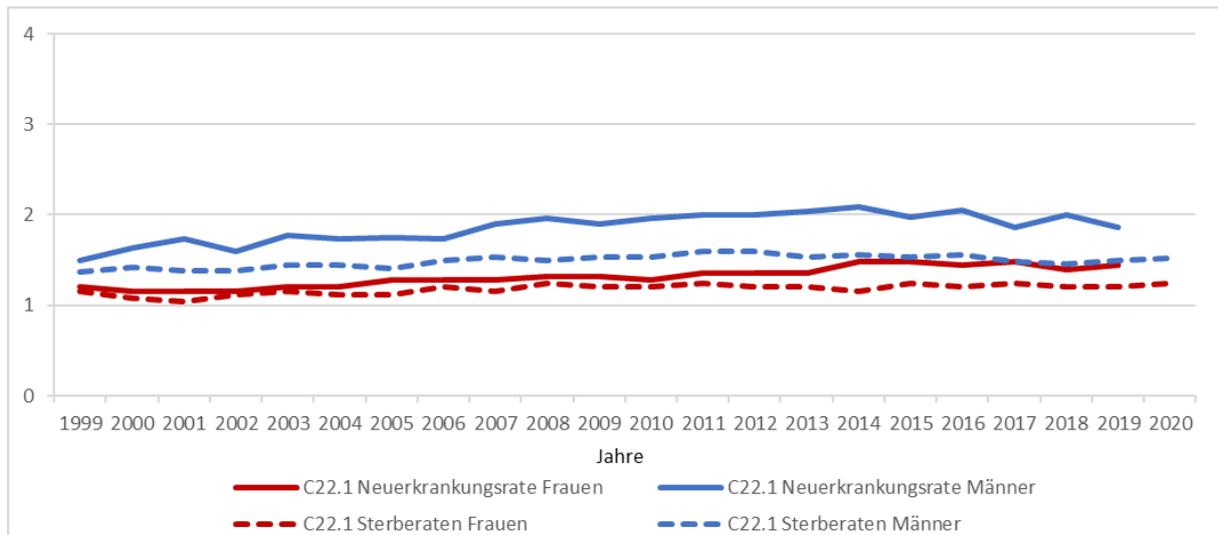


Abbildung 3-9: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, iCCA (ICD-10 C22.1) für Deutschland 1999 – 2019/2020

Die Angaben wurden durch eigene Berechnungen aus den Daten des ZfKD [21] von C22.- abgeleitet, basierend auf einem iCCA-Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) [12]

Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

Beim GBC und beim eCCA entwickeln sich die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten bei beiden Geschlechtern innerhalb der jeweiligen Entität ebenfalls gleichgerichtet. Während beim GBC die Neuerkrankungsraten und die Sterberaten bei beiden Geschlechtern sinken (Abbildung 3-10), sind die Neuerkrankungszahlen und die Sterberaten beim eCCA (Abbildung 3-11) und iCCA bei beiden Geschlechtern im Wesentlichen ungefähr gleichbleibend.

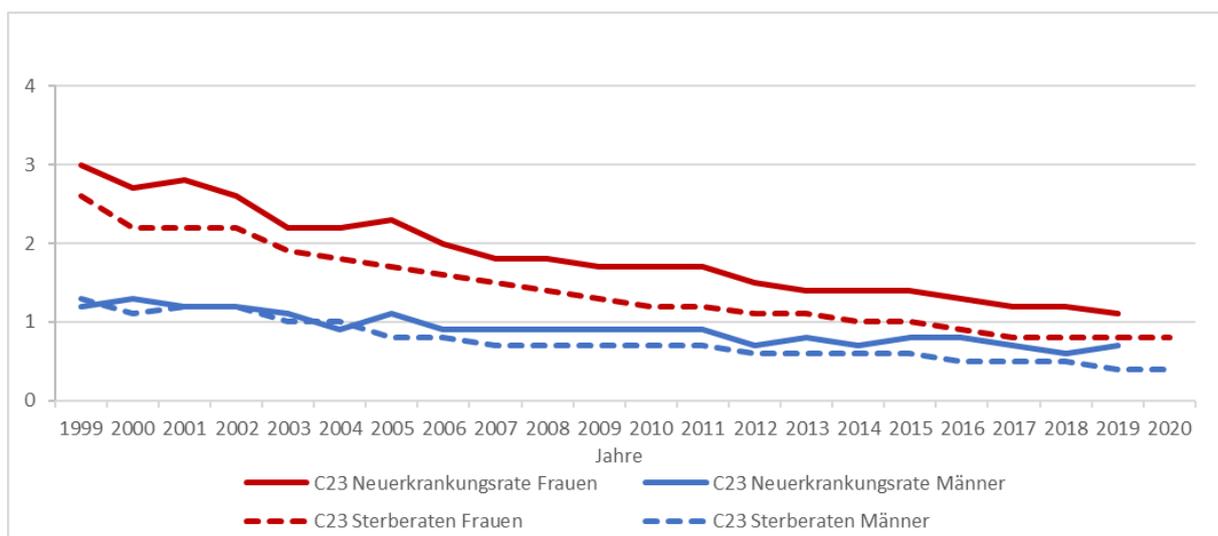


Abbildung 3-10: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, GBC (ICD-10 C23) für Deutschland 1999 – 2019/2020

Quelle: [21]

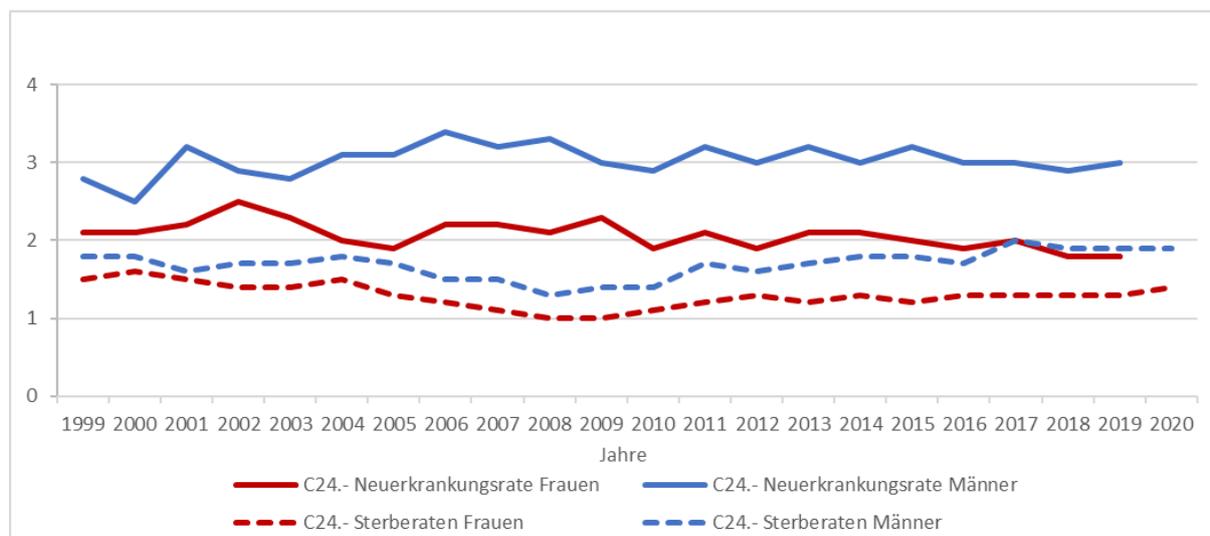


Abbildung 3-11: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland 1999 – 2019/2020

Quelle: [21]

Die Grundlage für die Prognose der zu erwartenden BTC-Neuerkrankungen für die kommenden fünf Jahre basiert auf den Daten zur Inzidenz der einzelnen BTC-Tumorentitäten [21] und wird in den folgenden Tabellen (Tabelle 3-6, Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8) für jede Tumorentität dargestellt. Da seit dem Jahr 2009 in Deutschland flächendeckend alle neuauftretenden Krebserkrankungen systematisch erfasst werden [24], werden alle Daten ab 2009 berücksichtigt. Die Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Jahre 2009 – 2019 stammen vom ZfKD [21]. Darüber hinaus liegt für das Jahr 2022 eine Inzidenzprognose des RKI für die ICD-10-Kodierungen C22.- und C23+C24.- vor [24].

In Tabelle 3-6 werden die Inzidenz- und Prävalenzraten für C22.- und das iCCA (Wert in Klammern) dargestellt. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des iCCA wurden entsprechend dem Anteil vom iCCA an C22.- abgeleitet [23].

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) und iCCA (ICD-10-C22.1) für Deutschland 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 10-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz	10-Jahres-Prävalenz
2009	Frauen	5,9 (2,4)	6,8 (2,7)	2.478 (991)	2.856 (1.142)
	Männer	14,3 (2,7)	19,5 (3,7)	5.729 (1.089)	7.815 (1.485)
2010	Frauen	5,9 (2,4)	7,2 (2,9)	2.464 (986)	3.006 (1.202)
	Männer	14,8 (2,8)	20,9 (4,0)	5.943 (1.129)	8.402 (1.596)

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 10-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz	10-Jahres-Prävalenz
2011	Frauen	6,2 (2,5)	8,0 (3,2)	2.567 (1.027)	3.344 (1.338)
	Männer	15,5 (2,9)	22,2 (4,2)	6.082 (1.156)	8.943 (1.699)
2012	Frauen	6,4 (2,6)	8,6 (3,4)	2.622 (1.049)	3.551 (1.420)
	Männer	15,9 (3,0)	24,2 (4,6)	6.230 (1.184)	9.514 (1.808)
2013	Frauen	6,3 (2,5)	9,6 (3,8)	2.592 (1.037)	3.956 (1.582)
	Männer	16,1 (3,1)	25,2 (4,8)	6.349 (1.206)	9.958 (1.892)
2014	Frauen	6,7 (2,7)	10,6 (4,2)	2.780 (1.112)	4.404 (1.762)
	Männer	16,9 (3,2)	25,2 (5,1)	6.699 (1.273)	10.720 (2.037)
2015	Frauen	6,9 (2,8)	11,3 (4,5)	2.877 (1.151)	4.699 (1.880)
	Männer	16,1 (3,1)	28,1 (5,3)	6.485 (1.232)	11.401 (2.166)
2016	Frauen	6,9 (2,8)	12,0 (4,8)	2.863 (1.145)	5.038 (2.015)
	Männer	16,9 (3,2)	29,4 (5,6)	6.844 (1.300)	11.948 (2.270)
2017	Frauen	7,0 (2,8)	12,8 (5,1)	2.950 (1.180)	5.356 (2.142)
	Männer	15,6 (3,0)	29,8 (5,7)	6.352 (1.207)	12.175 (2.313)
2018	Frauen	6,8 (2,7)	13,1 (5,2)	2.837 (1.135)	5.491 (2.196)
	Männer	16,7 (3,2)	30,7 (5,8)	6.843 (1.237)	12.580 (2.390)
2019	Frauen	7,0 (2,8)	13,9 (5,6)	2.953 (1.240)	5.843 (2.337)
	Männer	15,9 (3,0)	30,4 (5,8)	6.510 (1.406)	12.480 (2.371)
Prognose 2022	Frauen	7,4 (3,0)	--	3.100 (1.240)	--
	Männer	17,9 (3,4)	--	7.400 (1.406)	--

Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD/GBE und eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

in Klammern ( ): Zahlen zu iCCA, eigene Berechnungen, basierend auf einem iCCA Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-) [23]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [21, 23, 24]

In Tabelle 3-7 sind die Inzidenz- und Prävalenzraten für das GBC dargestellt. Zur Prävalenz des GBC liegen keine öffentlich verfügbaren Daten für Deutschland vor, sondern ausschließlich gemeinsam für die ICD-Kodierungen C23 und C24.- (GBC und eCCA) [21, 24]. Entsprechend werden die Daten zur Prävalenz gemeinsam für das GBC und das eCCA dargestellt.

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz GBC (ICD-10 C23) für Deutschland 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 10-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000) <sup>a</sup>	Inzidenz	10-Jahres-Prävalenz <sup>a</sup>
2009	Frauen	3,4	12,1	1.439	5.044
	Männer	1,3	10,4	516	4.164
2010	Frauen	3,5	12,3	1.450	5.112
	Männer	1,3	10,7	516	4.308
2011	Frauen	3,4	12,8	1.407	5.346
	Männer	1,4	11,5	548	4.613
2012	Frauen	3,1	13,0	1.268	5.367
	Männer	1,2	12,0	460	4.744
2013	Frauen	3,0	13,8	1.221	5.696
	Männer	1,3	13,0	507	5.137
2014	Frauen	2,9	14,4	1.199	5.956
	Männer	1,2	13,2	475	5.240
2015	Frauen	2,9	14,8	1.188	6.158
	Männer	1,3	13,6	508	5.529
2016	Frauen	2,7	15,0	1.124	6.272
	Männer	1,3	13,7	513	5.589
2017	Frauen	2,6	15,2	1.089	6.371
	Männer	1,2	13,5	474	5.520
2018	Frauen	2,4	14,7	1.028	6.162
	Männer	1,1	13,1	444	5.378
2019	Frauen	2,3	14,4	986	6.065
	Männer	1,1	13,3	467	5.457
Prognose 2022	Frauen	2,2	--	952	--
	Männer	1,1	--	482	--

a: Angaben für ICD-10 C23 und C24  
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
Quellen: [21, 24]

In Tabelle 3-8 sind die Inzidenz- und Prävalenzraten für das eCCA dargestellt. Zur Prävalenz des eCCA liegen keine öffentlich verfügbaren Daten für Deutschland vor, sondern ausschließlich gemeinsam für die ICD-Kodierungen C23 und C24.- (GBC und eCCA) [21, 24]. Entsprechend werden die Daten zur Prävalenz gemeinsam für das GBC und das eCCA dargestellt.

Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 10-Jahres- Prävalenzrate (pro 100.000) <sup>a</sup>	Inzidenz	10-Jahres- Prävalenz <sup>a</sup>
2009	Frauen	4,4	12,1	1.824	5.044
	Männer	4,4	10,4	1.758	4.164
2010	Frauen	3,7	12,3	1.536	5.112
	Männer	4,2	10,7	1.701	4.308
2011	Frauen	4,3	12,8	1.752	5.346
	Männer	4,9	11,5	1.904	4.613
2012	Frauen	3,8	13,0	1.581	5.367
	Männer	4,6	12,0	1.821	4.744
2013	Frauen	4,2	13,8	1.741	5.696
	Männer	5,1	13,0	2.005	5.137
2014	Frauen	4,2	14,4	1.749	5.956
	Männer	4,8	13,2	1.900	5.240
2015	Frauen	4,1	14,8	1.688	6.158
	Männer	5,1	13,6	2.051	5.529
2016	Frauen	4,0	15,0	1.683	6.272
	Männer	4,8	13,7	1.949	5.589
2017	Frauen	4,3	15,2	1.788	6.371
	Männer	4,9	13,5	2.012	5.520
2018	Frauen	3,9	14,7	1.618	6.162
	Männer	4,8	13,1	1.959	5.378
2019	Frauen	3,8	14,4	1.604	6.065
	Männer	5,0	13,3	2.052	5.457
Prognose 2022	Frauen	3,7	--	1.548	--
	Männer	5,2	--	2.118	--

a: Angaben für ICD-10-C23 und C24  
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
Quellen: [21, 24]

### Zu erwartende Änderungen der Inzidenz bis zum Jahr 2028

Im Zeitraum zwischen 2009 und 2019 haben sich beim iCCA (ICD-10 C22.1) die Neuerkrankungsraten für Frauen und Männer erhöht. Beim GBC (ICD-10 C23) sind die Neuerkrankungszahlen für Frauen und Männer rückläufig und beim eCCA zeigen die Neuerkrankungszahlen eine geringe Erhöhung bei den Männern und eine geringe Reduktion bei Frauen. Insgesamt zeigt sich über alle Tumorentitäten des BTC (ICD-10 C22.1, C23 und

C24.-) hinweg eine insgesamt gleichbleibend stabile Neuerkrankungsrate für die Jahre 2009 bis 2019 (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9 Inzidenz BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-), iCCA (ICD-10 C22.1), GBC (ICD-10 C23) und eCCA (ICD-10 C24.-) für Deutschland in den Jahren 2009 – 2019, alle Altersklassen und Prognose für 2022

Jahr	Geschlecht	BTC-Gesamt		iCCA <sup>a</sup>	GBC	eCCA
2009	Frauen	7.628	4.254	991	1.439	1.824
	Männer		3.374	1.089	516	1.758
2010	Frauen	7.318	3.972	986	1.450	1.536
	Männer		3.346	1.129	516	1.701
2011	Frauen	7.793	4.186	1.027	1.407	1.752
	Männer		3.608	1.156	548	1.904
2012	Frauen	7.363	3.898	1.049	1.268	1.581
	Männer		3.465	1.184	460	1.821
2013	Frauen	7.717	3.999	1.037	1.221	1.741
	Männer		3.718	1.206	507	2.005
2014	Frauen	7.708	4.060	1.112	1.199	1.749
	Männer		3.648	1.273	475	1.900
2015	Frauen	7.818	4.027	1.151	1.188	1.688
	Männer		3.791	1.232	508	2.051
2016	Frauen	7.715	3.952	1.145	1.124	1.683
	Männer		3.762	1.300	513	1.949
2017	Frauen	7.750	4.057	1.180	1.089	1.788
	Männer		3.693	1.207	474	2.012
2018	Frauen	7.484	3.781	1.135	1.028	1.618
	Männer		3.703	1.300	444	1.959
2019	Frauen	7.527	3.771	1,181	986	1.604
	Männer		3.756	1,237	467	2.052
2022	Frauen	7.746	3.740	1.240	952	1.548
	Männer		4.006	1.406	482	2.118

Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD/GBE und eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

a: Zahlen zu iCCA, eigene Berechnungen, basierend auf einem iCCA-Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.-)

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [21, 24]

Im Zeitverlauf zeigt sich für die Jahre von 2009 – 2019 ein nahezu konstanter Verlauf der Neuerkrankungen in Deutschland, wobei sich die Summen für BTC-Gesamt von 2009 und 2019 nur geringfügig unterscheiden (7.628 vs. 7.527 Neuerkrankungen). Ebenfalls zeigen sich nur geringe Schwankungen mit einem Minimum im Jahr 2010 (7.318 Neuerkrankungen) und einem Maximum im Jahr 2016 (7.818 Neuerkrankungen). Leicht gegenläufig sind die geschlechtsspezifischen Verläufe. Während der Anteil bei Frauen leicht sinkt, steigt der Anteil bei Männern, wobei in der RKI-Prognose für 2022 der Anteil der Männer am BTC-Gesamt erstmals größer ist, als der Anteil der Frauen (Abbildung 3-12) [21, 24].

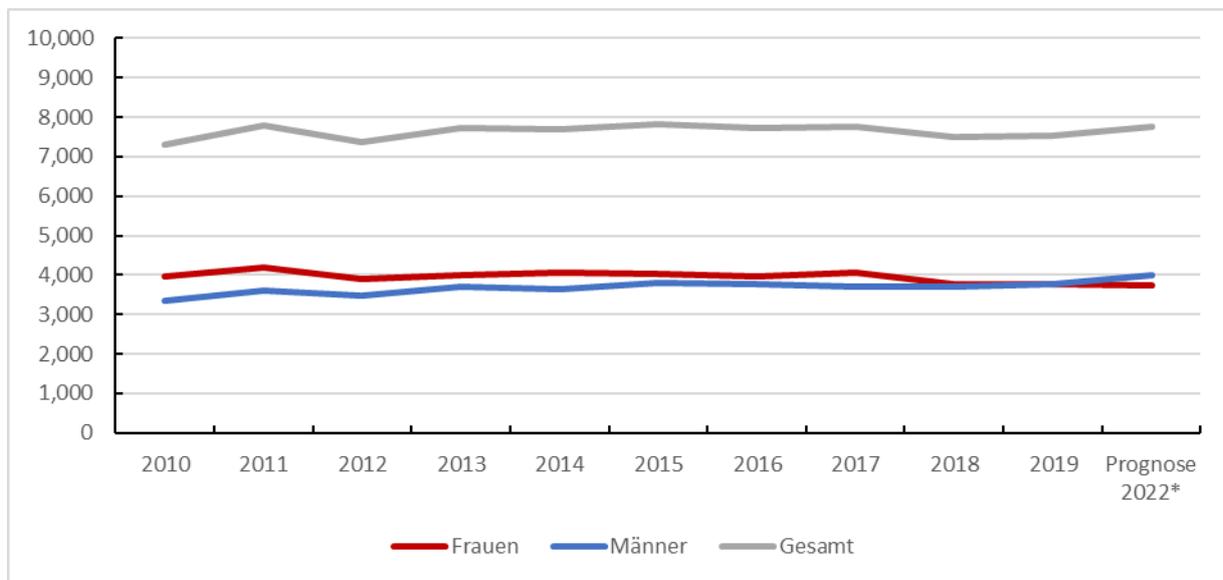


Abbildung 3-12: Inzidenz für BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) und nach Geschlecht für Deutschland 2009 – 2019 und Prognose für 2022

Die Angaben basieren auf Angaben des RKI/ZfKD/GBE und eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

Die Daten basieren auf dem iCCA-Anteil von 40 % bei Frauen und 19 % bei Männern an einer bösartigen Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.- [12]) und den Daten zum GBC (ICD-10 C23) sowie eCCA. (ICD-10 C24-). Zur Berechnung von BTC-Gesamt wurde die Summe aus iCCA, GBC und eCCA gebildet.

Quellen: [21, 24]

Für die Schätzung der Inzidenzraten für die Jahre 2023 bis 2028 wird bei Frauen und Männern aufgrund des gleichbleibenden Verlaufs vom eCCA und des leicht gegenläufigen Verlaufs vom iCCA und dem GBC von einer stabilen Inzidenz des BTC insgesamt ausgegangen. Daher werden die auf Basis der Prognose für 2022 ermittelten geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten des BTC-Gesamt (siehe Tabelle 3-2) als Konstante für die Hochrechnung der kommenden Jahre herangezogen und die Inzidenzen für das BTC für die Jahre 2023 – 2028 anhand dieser Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten oder

vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet (Tabelle 3-10). Hierbei wurde auf die Variante 6 (G1-L2-W2) der 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen [25].

Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz des BTC-Gesamt (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) in Deutschland für die Jahre 2023 – 2028

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2), alle Altersklassen	Inzidenzrate BTC-Gesamt <sup>a</sup> (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz BTC-Gesamt <sup>b</sup> (Fallzahl)
2023	Frauen	42.908	8,9	3.819
	Männer	41.545	9,7	4.030
	Gesamt	84.453		7.849
2024	Frauen	42.980	8,9	3.825
	Männer	41.598	9,7	4.035
	Gesamt	84.578		7.860
2025	Frauen	43.043	8,9	3.831
	Männer	41.646	9,7	4.040
	Gesamt	84.688		7.870
2026	Frauen	43.093	8,9	3.835
	Männer	41.684	9,7	4.043
	Gesamt	84.777		7.879
2027	Frauen	43.130	8,9	3.839
	Männer	41.709	9,7	4.046
	Gesamt	84.840		7.884
2028	Frauen	43.153	8,9	3.841
	Männer	41.723	9,7	4.047
	Gesamt	84.876		7.888

a: Aus Prognose für 2022 des RKI ermittelte Inzidenzrate.

b: Berechnet aus geschätzter Bevölkerungszahl und als konstant angenommener roher Erkrankungsrate

Dargestellt ist der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [24, 25]

Für das Jahr 2023 ergibt sich für das BTC-Gesamt eine prognostizierte Zahl von 7.849 Neuerkrankungen und eine prognostizierte Zahl von 7.888 Neuerkrankungen für das Jahr 2028.

Im Zuge des demographischen Wandels mit einem zunehmenden Anteil von älteren Bevölkerungsgruppen ist denkbar, dass es zu einer Zunahme von BTC-Fällen, entsprechend den

vorher präsentierten Daten, kommen könnte. Europäische Daten zeigen teilweise eine tendenzielle Zunahme von iCCA- und eCCA-Fällen über die Zeit [26].

Somit ist im Trend der nächsten fünf Jahre von einer zumindest gleichbleibenden bis möglicherweise zunehmenden Inzidenz des BTC in Deutschland auszugehen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	2.055	1.809
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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

Die für die Therapie mit Durvalumab infrage kommende Zielpopulation wird basierend auf folgenden Quellen abgeleitet:

- Angaben des RKI bzw. ZfKD
- Angaben aus weiteren öffentlichen deutschen Krebsregistern
- Publikationen
- eigene Berechnungen

Das Vorgehen zur Berechnung der Zielpopulation ist in Abbildung 3-13 zusammenfassend dargestellt. Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen nicht gerundet, die dargestellten Patientenzahlen sind jedoch jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen möglich. Die Rechenschritte sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt [27].

Für die Herleitung der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als palliative Erstlinientherapie eingesetzt wird und die Patient:innen zeitnah eine Therapie mit Durvalumab beginnen. Daher wird die Inzidenz als verlässlicher Schätzer zur Bestimmung der Zielpopulation angesehen. Im Folgenden wird für jeden Schritt der Herleitung jeweils die Populationsgröße abgeleitet. Die Bestimmung der Patientenzahl in den einzelnen BTC-Subtypen erfolgt analog zur Bestimmung der Patientenzahl für das BTC insgesamt und wird daher nicht zusätzlich beschrieben.

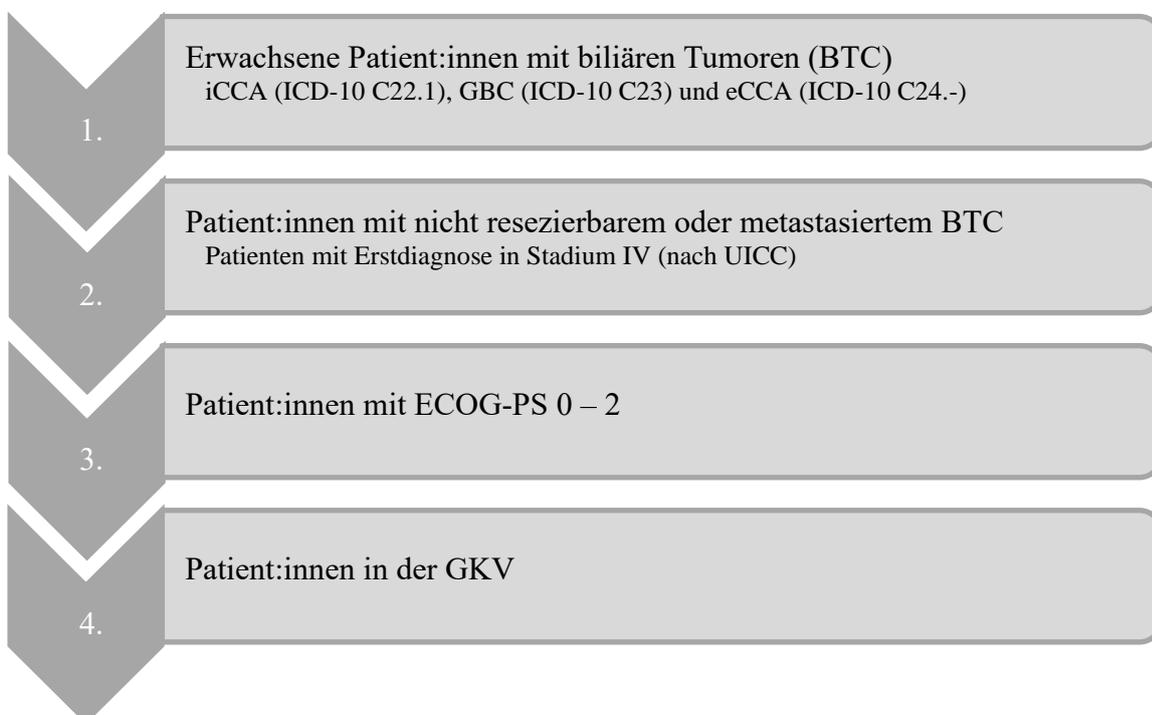


Abbildung 3-13: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### 1. Schritt: Erwachsene Patient:innen mit BTC (Inzidenz)

Als Schätzwert für die Berechnung der Zielpopulation wurde die im Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz des BTC für das Jahr 2023 (siehe Tabelle 3-10) herangezogen. Die ermittelte Anzahl von 7.849 Personen (3.819 Patientinnen und 4.030 Patienten) bildet somit die Basis für die weiteren Berechnungen der Zielpopulation.

Die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des BTC umfasst neben erwachsenen Personen auch Minderjährige. Da das BTC bei Personen unter 18 Jahren nur äußerst selten auftritt sowie aufgrund des hohen durchschnittlichen Erkrankungsalters (siehe Abbildung 3-5, Abbildung 3-6 und Abbildung 3-7) ist davon auszugehen, dass die angegebenen Zahlen die Population von erwachsenen Patient:innen mit BTC adäquat widerspiegelt.

Aufgrund der Aufsummierung der einzelnen Tumorentitäten (iCCA, GBC und eCCA) zu BTC-Gesamt kann es zu einer Überschätzung der Gesamtinzidenz kommen, da mehrere Karzinome unterschiedlicher Subtypen bei einer Person auftreten können und dadurch doppelt in der Inzidenz erfasst werden. In den tumorspezifischen Auswertungen des Tumorregisters München zur Inzidenz und Mortalität wurden im Zeitraum von 1998 – 2020 bei insgesamt 0,3 % der betrachteten Personen mit einem biliären Karzinom (16 von 5.027) weitere Karzinome einer jeweils anderen BTC-Entität (Inzidenz weitere Malignome: ICD-10 C22.1, ICD-10 C23 oder ICD-10 C24.-) festgestellt [28-30]. Beim iCCA (ICD-10 C22.1) wurde bei insgesamt 727 beobachteten Personen (319 Frauen und 408 Männer) nur bei einem männlichen Patienten ein weiteres Karzinom einer anderen BTC-Entität festgestellt. Beim GBC (ICD-10 C23) waren es bei insgesamt 1.342 Personen (951 Frauen und 391 Männer) insgesamt sieben weibliche Patientinnen und ein männlicher Patient mit einem weiteren Karzinom einer anderen BTC-Entität. Beim eCCA (ICD10-C24.-) hatten von insgesamt 2.958 Personen (1.302 Frauen und 1.656 Männer) insgesamt zwei weibliche Patientinnen und fünf männliche Patienten ein weiteres Karzinom einer anderen BTC-Entität. Die Daten zur Inzidenz weiterer Malignome werden für die Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt.

Aufgrund ihrer Lokalisation werden Karzinome der *Ampulla Vateri* in der ICD-10-Kodierung unter C24.- erfasst und sind damit in den Auswertungen des RKI bzw. des ZfKD für das eCCA enthalten. Karzinome der *Ampulla Vateri* zählen jedoch laut der aktuellen WHO-Klassifikation zu den Tumoren des Duodenums und der *Ampulla* und nicht zu den BTC-Karzinomen [2, 22].

Deutsche Daten zu Karzinomen der *Ampulla Vateri* liegen nicht vor. In einer Publikation von Albores-Saavedra aus dem Jahr 2009 wurde die Inzidenzrate mit 0,48 (Konfidenzintervall: 0,47 – 0,50) je 100.000 bei der kaukasischen Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika angegeben. Bei Frauen betrug die Inzidenzrate 0,38 (Konfidenzintervall: 0,36 – 0,40) und bei Männern 0,63 (Konfidenzintervall: 0,60 – 0,66) [31]. Die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der *Ampulla Vateri* werden für die Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt.

Tabelle 3-12: Geschätzte Inzidenz erwachsene Patient:innen mit BTC (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) in Deutschland

	BTC-Gesamt			iCCA (C22.1)			GBC (C23)			eCCA (C24.-)		
	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer
<b>Inzidenz</b>	7.849	3.819	4.030	2.700	1.287	1.413	1.401	944	457	3.748	1.588	2.160
<b>Mehrfachzählung Karzinome (%)</b>	21	9	11	3	0 (0,0)	3 (0,2)	8	7 (0,7)	1 (0,3)	9	2 (0,2)	7 (0,3)
<b>Inzidenz Karzinome der Ampulla Vateri (ICD-10 C24.1)</b>	425	163	262	-	-	-	-	-	-	425	163	262
<b>Patientenzahl Schritt 1<sup>a</sup></b>	<b>7.403</b>	<b>3.646</b>	<b>3.757</b>	<b>2.696</b>	<b>1.287</b>	<b>1.409</b>	<b>1.393</b>	<b>937</b>	<b>456</b>	<b>3.314</b>	<b>1.422</b>	<b>1.892</b>
a: Differenz aus Inzidenz – Mehrfachnennungen – Inzidenz Karzinome der <i>Ampulla Vateri</i> (erfasst unter C24.1) Dargestellt ist jeweils der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [28-31]												

## 2. Schritt: Patient:innen mit Erstdiagnose nicht resezierbares oder metastasiertes BTC (UICC-Stadium IV)

In diesem Schritt wird die Anzahl an Personen mit BTC berechnet, deren Erkrankung als nicht resezierbar oder metastasiert gilt und damit nicht mehr kurativ behandelt werden kann. Über alle BTC-Entitäten hinweg kann nur im UICC-Stadium IV davon ausgegangen werden, dass eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Entsprechend werden bei der Herleitung der Zielpopulation nur Patient:innen im UICC-Stadium IV herangezogen (Tabelle 3-13).

Laut der jüngsten Auswertungen des RKI für 2017/2018 zeigt sich folgende Verteilung für erstdiagnostizierte Patient:innen mit BTC: Bei C22.- beträgt der prozentuale Anteil von Frauen im UICC-Stadium IV 36 % und von Männern 35 %. Da keine epidemiologischen Daten spezifisch für das iCCA (ICD-10 C22.1) zur Verfügung stehen, werden die Daten für C22.- als bestmögliche Näherung zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen. Für das GBC (ICD-10 C23) und das eCCA (ICD-10 C24.-) werden die UICC-Stadien vom RKI für beide Tumorentitäten gemeinsam dargestellt. Demnach beträgt für das GBC und das eCCA der prozentuale Anteil von Frauen 35 % und von Männern 25 % im UICC-Stadium IV [24].

Tabelle 3-13: Anteil der erwachsenen Patient:innen mit BTC (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) im UICC-Stadium IV in Deutschland

	BTC-Gesamt			iCCA (C22.1)			GBC (C23)			eCCA (C24.-) <sup>a</sup>		
	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer
<b>Patientenzahl Schritt 1</b>	<b>7.403</b>	<b>3.646</b>	<b>3.757</b>	<b>2.696</b>	<b>1.287</b>	<b>1.409</b>	<b>1.393</b>	<b>937</b>	<b>456</b>	<b>3.314</b>	<b>1.422</b>	<b>1.892</b>
<b>Anteil UICC-Stadium IV</b>					36 %	35 %		35 %	25 %		35 %	25 %
<b>Patientenzahl Schritt 2</b>	<b>2.369</b>	<b>1.289</b>	<b>1.080</b>	<b>957</b>	<b>463</b>	<b>493</b>	<b>442</b>	<b>328</b>	<b>114</b>	<b>971</b>	<b>498</b>	<b>473</b>

a: Ohne Karzinome der *Ampulla Vateri*  
Dargestellt ist jeweils der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet.  
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
Quelle: [24]

Die Patientenzahlen für das nicht resezierbare oder metastasierte BTC sind für die Abschätzung der Zielpopulation mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Für das BTC liegen entsprechend der Lokalisationen (intrahepatisches Cholangiokarzinom; extrahepatisches Cholangiokarzinom: perihilär, distal; Gallenblase) jeweils eigene UICC/AJCC TNM-Klassifikationen vor, diese erlauben jedoch keine abschließende Bewertung der Tumorresektabilität. Über alle BTC-Entitäten hinweg kann nur im UICC-Stadium IV davon ausgegangen werden, dass eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Für Patient:innen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sollte unabhängig vom UICC-Stadium die Resektabilität im Rahmen eines Tumorboard überprüft werden.

Somit können auch in den vorherigen UICC-Stadien einzelne Patient:innen mit fortgeschrittener Erkrankung enthalten sein, die nicht mehr kurativ behandelt werden können. In diesem Fall würde eine systemische Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin infrage kommen. Diese Patient:innen in vorherigen UICC-Stadien werden in der vorliegenden Herleitung nicht erfasst, da keine Angaben vorliegen, wie viele Patient:innen in den vorherigen UICC-Stadien nur noch palliativ behandelt werden können. Insgesamt besteht somit eine Unsicherheit bei der Abschätzung der Patientenpopulation durch eine Unterschätzung der Patientenzahl aufgrund des Nicht-Einbeziehens von Nicht-UICC-IV-Patient:innen.

### 3. Schritt: Patient:innen, die für eine systemische Chemotherapie infrage kommen (ECOG-PS 0 – 2)

Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin ist in Deutschland für die Erstlinienbehandlung des BTC nicht zugelassen, aber für den *Off-label-Use* bei fortgeschrittenen Karzinomen der

Gallenblase und -wege gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL verordnungs- und erstattungsfähig [18]. Es ist zu beachten, dass nicht alle Patient:innen mit einem ECOG-PS von 2 für eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin geeignet sind. Laut der deutschen S3-Leitlinie *können* Patient:innen mit einem ECOG-PS von 2 alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin als systemische Erstlinientherapie erhalten [1]. Somit ist die Gabe von Gemcitabin und Cisplatin bei einem ECOG-PS von 2 eine patientenindividuelle Entscheidung. Es konnten jedoch keine öffentlich verfügbaren Zahlen zum Anteil an BTC-Patient:innen im UICC-Stadium IV mit einem ECOG-PS von 0 – 1 identifiziert werden. Auch kann Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege als palliative Erstlinientherapie für geeignete Patient:innen mit einem Allgemeinzustand gemäß ECOG 0 – 2 eingesetzt werden [18]. Basierend auf den Angaben in Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL zu geeigneten Patient:innen und in Ermangelung von Daten zum Patientenanteil mit ECOG 0 – 1 werden daher für die Berechnung der Zielpopulation Patient:innen mit einem ECOG-Status von 0 – 2 berücksichtigt. Somit kann hier von einer tendenziellen Überschätzung der Patientenzahl ausgegangen werden.

Öffentliche Zahlen für den Anteil an BTC-Patient:innen im UICC-Stadium IV mit einem ECOG-PS von 0 – 2 für Deutschland liegen nicht vor, so dass für die Herleitung der Patientenzahlen auf eine internationale Auswertung von Park et al. aus dem Jahr 2017 zurückgegriffen wird. In der Auswertung wurden bei 482 Personen mit metastasiertem BTC klinische und Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben. In den Ergebnissen zeigte sich ein Anteil von Personen mit ECOG-Status 0 – 2 von 86,7 % (418 von 482), und 13,3 % der Personen hatten einen ECOG-Status 3 – 4 (64 von 482) [10]. Zur Ableitung der Patientenzahlen wird ein Patientenanteil von 86,7 % mit ECOG-Status 0 – 2 berücksichtigt.

Tabelle 3-14: Anteil der erwachsenen Patient:innen mit BTC (ICD-10 C22.1, C23 und C24.-) im UICC-Stadium IV mit einem ECOG-Status 0 – 2 in Deutschland

	BTC-Gesamt			iCCA (C22.1)			GBC (C23)			eCCA (C24.-) <sup>a</sup>		
	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer
<b>Patientenzahl Schritt 2</b>	<b>2.369</b>	<b>1.289</b>	<b>1.080</b>	<b>957</b>	<b>463</b>	<b>493</b>	<b>442</b>	<b>328</b>	<b>114</b>	<b>971</b>	<b>498</b>	<b>473</b>
<b>Anteil ECOG-PS 0 – 2 (%)</b>					86,7	86,7		86,7	86,7		86,7	86,7
<b>Patientenzahl Schritt 3</b>	<b>2.055</b>	<b>1.118</b>	<b>937</b>	<b>830</b>	<b>402</b>	<b>428</b>	<b>383</b>	<b>284</b>	<b>99</b>	<b>842</b>	<b>432</b>	<b>410</b>
a: ohne Karzinome der <i>Ampulla Vateri</i> Dargestellt ist jeweils der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [10]												

#### 4. Schritt: GKV-Zielpopulation

Laut der jüngsten Veröffentlichung zur Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) waren in Deutschland im Jahr 2021 insgesamt 73,29 Millionen Menschen in der GKV versichert [32]. Im Jahr 2021 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland 83,24 Millionen Personen [33]. Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation beträgt damit 88,05 %. Dieser Faktor wurde zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patient:innen in den Zielpopulationen herangezogen (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anteil der Patient:innen in der GKV

	BTC-Gesamt			iCCA (C22.1)			GBC (C23)			eCCA (C24.-)		
	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer
<b>Patientenzahl Schritt 3</b>	<b>2.055</b>	<b>1.118</b>	<b>937</b>	<b>830</b>	<b>402</b>	<b>428</b>	<b>383</b>	<b>284</b>	<b>99</b>	<b>842</b>	<b>432</b>	<b>410</b>
<b>Anteil GKV-Versicherte (%)</b>	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05	88,05
<b>GKV Ziel-population</b>	<b>1.809</b>	<b>984</b>	<b>825</b>	<b>730</b>	<b>354</b>	<b>377</b>	<b>337</b>	<b>250</b>	<b>87</b>	<b>741</b>	<b>380</b>	<b>361</b>
a: Ohne Karzinome der <i>Ampulla Vateri</i> Dargestellt ist jeweils der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [32, 33]												

#### Zusammenfassung: Ableitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation ist in Tabelle 3-16 zusammengefasst. Für die Durvalumab-Therapie bei Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierten BTC ergibt sich eine geschätzte Zahl von 1.809 GKV-Patient:innen.

Tabelle 3-16 Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inkl. Anzahl der GKV-Patient:innen

Schritt	Population	Anteil	Anzahl Patient:innen	Quellen
1.	Erwachsene Patient:innen mit BTC	-	<b>7.849</b>	Eigene Berechnung (siehe Tabelle 3-10)
	abzüglich Patient:innen mit Mehrfach-BTC-Karzinomen	-	-21	[28-30]
	abzüglich Karzinome der <i>Ampulla Vateri</i> (ICD-10 C24.1) Anteil angegeben als Inzidenzrate je 100.000	38 % (Frauen) 63 % (Männer)	-425	[31]
	Patient:innen ohne Mehrfachzählung und ohne <i>Ampulla Vateri</i>	-	<b>7.403</b>	
2.	Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC (UICC-Stadium IV)	35 – 36 % (Frauen) 25 – 35 % (Männer), je nach Subtyp	<b>2.369</b>	[24]
3.	Patient:innen mit ECOG-PS 0 – 2	86,7 %	<b>2.055</b>	[10]
4.	GKV-Zielpopulation	88,05 %	<b>1.809</b>	[32]
Dargestellt ist jeweils der gerundete Wert, für die Berechnungen wurde der nicht gerundete Wert verwendet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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 in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	beträchtlich	1.809
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

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

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sowie aus Publikationen des RKI, des Tumorregisters München und geeigneter Sekundärliteratur zurückgegriffen. 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. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 3.0, 2022, AWMF Registernummer: 032/053OL. 2022. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf). [Zugriff am: 19.01.2023].
2. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Ricke J, et al. DGHO-Leitlinie - Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.01.2023].
3. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer discovery*. 2017;7(9):943-62.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Stand: 16. September 2022.
5. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(2):127-40.
6. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10272):428-44.
7. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. Diagnostik und Therapie von Cholangiokarzinomen. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(44):748-54.
8. Marcano-Bonilla L, Mohamed EA, Mounajjed T, Roberts LR. Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations. *Chinese clinical oncology*. 2016;5(5):61.
9. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23(5):988-1000.

10. Park HS, Park JS, Chun YJ, Roh YH, Moon J, Chon HJ, et al. Prognostic Factors and Scoring Model for Survival in Metastatic Biliary Tract Cancer. *Cancer Res Treat.* 2017;49(4):1127-39.
11. Weigt J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *Expert review of gastroenterology & hepatology.* 2010;4(4):395-7.
12. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(14):1273-81.
13. Chen L, Chen C, Yen Y, Tam KW. Chemotherapy for advanced biliary tract carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2016;95(33):e4584.
14. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2014;25(2):391-8.
15. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Elhalawani H. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2018;4(4):Cd011746.
16. Hikma Farmacêutica (Portugal) S. A. Fachinformation Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2020.
17. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>. [Zugriff am: 17.01.2023].
19. Oh D-Y, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence.* 2022;1(8):EVIDoa2200015.
20. Burris Iii HA, Okusaka T, Vogel A, Lee MA, Takahashi H, Breder VV, et al. Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16\_suppl):4070-.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage), Letzte Aktualisierung: 13.09.2022, Abrufdatum: 20.09.2022. 2022.
22. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours. 5th Edition. Volume 1. 2019.
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2013/2014 Zusatzauswertungen, Abbildung: Leberkrebs C22. [Krebs in Deutschland (GEKID, Zentrum für Krebsregisterdaten), 2017]. 2017. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse.prc\\_pruef\\_verweise?p\\_uid=gast&p\\_aid=753414&p\\_fid=27148&p\\_ftyp=GRA&p\\_pspkz=D&p\\_sspkz=&p\\_wsp=&p\\_vtrau=4&p\\_hlp\\_nr=&sprache=D&p\\_sprachkz=D&p\\_lfd\\_nr=8&p\\_news=&p\\_modus=2&p\\_window=&p\\_janein=J](https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=753414&p_fid=27148&p_ftyp=GRA&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hlp_nr=&sprache=D&p_sprachkz=D&p_lfd_nr=8&p_news=&p_modus=2&p_window=&p_janein=J). [Zugriff am: 03.02.2023].
24. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021)

/krebs in deutschland 2021.pdf;jsessionid=DF2F7084E0AC520C7BDFE2072B5BA7DD.internet091? blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.02.2023].

25. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland. Grundlage: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021). Variante 6: G1L2W2. Destatis-Datenbankabfrage. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 03.02.2023].

26. Rahman R, Ludvigsson JF, von Seth E, Lagergren J, Bergquist A, Radkiewicz C. Age trends in biliary tract cancer incidence by anatomical subtype: A Swedish cohort study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2022;175:291-8.

27. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Zielpopulation. 2023.

28. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C22.1: Cholangiokarzinom Inzidenz und Mortalität. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221\\_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf). [Zugriff am: 03.02.2023].

29. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C23: Gallenblasentumor Inzidenz und Mortalität. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC23\\_G-ICD-10-C23-Gallenblasentumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC23_G-ICD-10-C23-Gallenblasentumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf). [Zugriff am: 03.02.2023].

30. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C24: Gallenwegstumor Inzidenz und Mortalität. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC24\\_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC24_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf). [Zugriff am: 03.02.2023].

31. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):598-605.

32. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf) [Zugriff am: 03.02.2023].

33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2021), Geschlecht, Stand: Februar 2023 2023. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411\\*#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411*#abreadcrumb). [Zugriff am: 03.02.2023].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	<u>Durvalumab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 1.500 mg <sup>a</sup> werden 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion in 0,9 % NaCl-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 60 min gegeben (vor intravenöser Gabe von Gemcitabin und Cisplatin am selben Tag)  anschließend 1.500 mg <sup>a</sup> 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie	<u>Durvalumab:</u> 8 Zyklen à 3 Wochen + 7 Zyklen à 4 Wochen <sup>b</sup>	<u>Durvalumab:</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 min gegeben <sup>c</sup>	<u>Gemcitabin:</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage je Zyklus
		<u>Cisplatin:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 min gegeben, gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung als intravenöse Infusion über 90 min <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Cisplatin:</u> 2 Tage je Zyklus
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 min gegeben <sup>c</sup>	<u>Gemcitabin:</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Cisplatin:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 min gegeben, gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung als intravenöse Infusion über 90 min <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Cisplatin:</u> 2 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: Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≤ 36 kg erhalten eine gewichtsbasierte Dosierung (20 mg/kg).            b: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.            c: Behandlung gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)            Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.            Quelle: [1]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin**

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinientherapie für erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC angezeigt. Die empfohlene Dosis von Durvalumab beträgt 1.500 mg, die für 8 Zyklen parallel zur Chemotherapie einmal alle 3 Wochen und danach als Monotherapie alle 4 Wochen als intravenöse Infusion in 0,9 % Natriumchlorid (NaCl)-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 60 Minuten gegeben wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität [2]. Die Behandlung mit Gemcitabin und Cisplatin erfolgt gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Gemcitabin wird in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 Minuten für maximal 8 Zyklen verabreicht [2, 3]. Die Dosis für Cisplatin beträgt 25 mg/m<sup>2</sup> KOF und wird als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 Minuten gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung als intravenöse Infusion über 90 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus für maximal 8 Zyklen gegeben [2, 3]. Gemcitabin und Cisplatin sollen nach der Gabe von Durvalumab am selben Tag verabreicht werden [2].

### Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin

Die Behandlung mit Gemcitabin erfolgt in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 Minuten für maximal 8 Zyklen [2, 3]. Die Dosis für Cisplatin beträgt 25 mg/m<sup>2</sup> KOF und wird als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 Minuten gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung als intravenöse Infusion über 90 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus für maximal 8 Zyklen gegeben [2, 3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	<u>Durvalumab:</u> Parallel zur Chemotherapie: 1.500 mg <sup>a</sup> werden 1-mal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion in 0,9 % NaCl-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 60 min gegeben (vor intravenöser Gabe von Gemcitabin und Cisplatin am selben Tag)  anschließend 1.500 mg <sup>a</sup> 1-mal alle 4 Wochen als Monotherapie	<u>Durvalumab:</u> 15 <sup>b</sup>
		<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 min gegeben <sup>c</sup>	<u>Gemcitabin:</u> 16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Cisplatin:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 min gegeben, gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung als intravenöse Infusion über 90 min <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> 16
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 min gegeben <sup>c</sup>	<u>Gemcitabin:</u> 16
		<u>Cisplatin:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF werden alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 min gegeben, gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung als intravenöse Infusion über 90 min <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> 16
<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: Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≤ 36 kg erhalten eine gewichtsbasierte Dosierung (20 mg/kg).            b: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.            c: Behandlung gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)            Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.            Quelle: [1]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	<u>Durvalumab:</u> 15 <sup>a</sup>	<u>Durvalumab:</u> 1.500 mg 3 Durchstechflaschen mit 500 mg	<u>Durvalumab:</u> 15 Zyklen × 1 Behandlungstag pro Zyklus × 3 Durchstechflaschen à 500 mg, Gesamtverbrauch: 45 Durchstechflaschen mit 500 mg Durvalumab  <b>Jahresverbrauch: 22.500 mg</b>
		<u>Gemcitabin:</u> 16	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF (1.910 mg <sup>b</sup> ) 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg	<u>Gemcitabin:</u> 8 Zyklen × 2 Behandlungstage pro Zyklus × 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg, Gesamtverbrauch: 16 Durchstechflaschen mit 2.000 mg Gemcitabin  <b>Jahresverbrauch: 32.000 mg</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Cisplatin:</u> 16	<u>Cisplatin:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF (47,75 mg <sup>b</sup> ) 1 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Cisplatin</u> 8 Zyklen × 2 Behandlungstage pro Zyklus × 1 Durchstechflasche mit 50 mg, Gesamtverbrauch: 16 Durchstechflaschen mit 50 mg Cisplatin  <b>Jahresverbrauch: 800 mg</b>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	<u>Gemcitabin:</u> 16	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF (1.910 mg <sup>b</sup> ) 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg	<u>Gemcitabin:</u> 8 Zyklen × 2 Behandlungstage pro Zyklus × 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg, Gesamtverbrauch: 16 Durchstechflaschen mit 2.000 mg Gemcitabin  <b>Jahresverbrauch: 32.000 mg</b>
		<u>Cisplatin:</u> 16	<u>Cisplatin:</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF (47,75 mg <sup>b</sup> ) 1 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Cisplatin</u> 8 Zyklen × 2 Behandlungstage pro Zyklus × 1 Durchstechflasche mit 50 mg, Gesamtverbrauch: 16 Durchstechflaschen mit 50 mg Cisplatin  <b>Jahresverbrauch: 800 mg</b>
<p>a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>b: Dosis bei einer durchschnittlichen KOF einer erwachsenen Person von 1,91 m<sup>2</sup>, berechnet anhand der Formel von Du Bois mit den Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht aus dem Mikrozensus 2021.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [1, 4, 5]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 [4]:

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

Laut Mikrozensus 2021 liegt die durchschnittliche Körpergröße eines Erwachsenen in Deutschland bei 172,5 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen werden 77,7 kg genannt [5].

Bei Anwendung der Formel von Du Bois ergibt sich eine durchschnittliche KOF für eine erwachsene Person von 1,91 m<sup>2</sup>. Dieser Wert wird für die Ermittlung des Jahresverbrauchs zugrunde gelegt.

## **Anmerkungen**

### ***Durvalumab***

Die Gabe von Durvalumab in einer Dosierung von 1.500 mg erfolgt als intravenöse Infusion in 0,9 % NaCl-Lösung oder 5 % Glukoselösung zunächst für 8 Zyklen parallel zur Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin einmal alle 3 Wochen über 60 Minuten (vor der intravenösen Gabe von Gemcitabin und Cisplatin, aber am selben Tag). Anschließend wird Durvalumab in derselben Dosierung als Monotherapie einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion in 0,9 % NaCl-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität gegeben [2].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr bei Berücksichtigung von 15 Behandlungszyklen somit 22.500 mg.

### ***Gemcitabin***

Die Gabe von Gemcitabin erfolgt in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 30 Minuten an 2 Behandlungstagen pro Zyklus alle 3 Wochen für maximal 8 Zyklen [2, 3].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr bei Berücksichtigung von 8 Behandlungszyklen somit 32.000 mg. Die Berechnung berücksichtigt den anfallenden Verwurf von Gemcitabin.

### ***Cisplatin***

Die Gabe von Cisplatin erfolgt in einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 Minuten an 2 Behandlungstagen pro Zyklus alle 3 Wochen für maximal 8 Zyklen [2, 3].

Als Verbrauch ergeben sich für ein Jahr bei Berücksichtigung von 8 Behandlungszyklen somit 800 mg. Die Berechnung berücksichtigt den anfallenden Verwurf von Cisplatin.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Durvalumab		
IMFINZI® 120 mg	533,56 €	481,99 € (49,57 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
IMFINZI® 500 mg	2.167,35 €	1.958,80 € (206,55 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
Gemcitabin <sup>c</sup>		
AXIGEM® 200 mg	28,81 €	25,98 € (0,83 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
AXIGEM® 1000 mg	102,32 €	96,00 € (4,32 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
AXIGEM® 1500 mg	148,25 €	139,75 € (6,50 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
GEMCITABIN ACCORD® 2000 mg	194,20 €	183,52 € (8,68 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cisplatin <sup>c</sup>		
CISPLATIN ACCORD® 10 mg	17,49 €	15,19 € (0,30 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
CISPLATIN NEOCORP® 50 mg	47,70 €	41,09 € (4,61 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
CISPLATIN ACCORD® 100 mg	76,55 €	71,45 € (3,10 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Gemcitabin <sup>c</sup>		
AXIGEM® 200 mg	28,81 €	25,98 € (0,83 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
AXIGEM® 1000 mg	102,32 €	96,00 € (4,32 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
AXIGEM® 1500 mg	148,25 €	139,75 € (6,50 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
GEMCITABIN ACCORD® 2000 mg	194,20 €	183,52 € (8,68 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
Cisplatin <sup>c</sup>		
CISPLATIN ACCORD® 10 mg	17,49 €	15,19 € (0,30 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
CISPLATIN NEOCORP® 50 mg	47,70 €	41,09 € (4,61 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
CISPLATIN ACCORD® 100 mg	76,55 €	71,45 € (3,10 € <sup>a</sup> ; 2,00€ <sup>b</sup> )
<p>a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V: Es wurde der gemäß § 130 Absatz 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige Apothekenabschlag von 2,00 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen berücksichtigt.</p> <p>c: Für jede Packungsgröße ist der Artikel mit den geringsten Kosten dargestellt. Ist eine Packungsgröße bei mehreren Herstellern zum gleichen Preis erhältlich, so wird beispielhaft einer der Artikel genannt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [1]</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-21 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar, unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Januar 2023. Weiterhin wurden für Gemcitabin und Cisplatin nur Packungen berücksichtigt, deren Hersteller in AM-RL Anlage VI als verordnungsfähig gelistet ist [3].

Die Kosten pro Packung ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis abzüglich des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V wurde der Lauer-Taxe mit Stand 15. Januar 2023 entnommen. Für den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V wurde der gemäß § 130 Absatz 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige Wert von 2,00 € für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel sowie für Zubereitungen angesetzt, da dieser zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung, der Nutzenbewertung und des G-BA-Beschlusses gültig ist.

### **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 3-22 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 3-22: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	15 <sup>a</sup>
Gemcitabin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	2	16
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	2	16
		Nachfolgende intravenöse Infusion von 0,9 % NaCl-Lösung (500 ml, über 90 Minuten)	2	16
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	2	16
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	2	16
		Nachfolgende intravenöse Infusion von 0,9 % NaCl-Lösung (500 ml, über 90 Minuten)	2	16
a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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 zu bewertenden Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT entsprechend der Fachinformation bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL 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 und anfallenden Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) nicht in die Kostenberechnung aufgenommen.

Gemäß den Tragenden Gründen im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe [6]. In der aktuellsten auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung (Stand: 10. Februar 2022) der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben [7]. Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher die Tragenden Gründe des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 herangezogen [6]. Entsprechend der Fachinformation bzw. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL werden sowohl Durvalumab als auch Gemcitabin und Cisplatin als Infusion verabreicht, sodass Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen [2, 3].

Nach Gabe von Cisplatin folgt gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL eine intravenöse Infusion von 500 ml NaCl (0,9 %), welche über 90 Minuten verabreicht werden soll [3].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100,00 €
500 ml 0,9 % NaCl-Lösung	20,07 € <sup>a</sup> (23,12 € – 1,89 € – 1,16 €)
a: Dargestellt ist der Apothekenabgabepreis abzüglich des Herstellerrabatts und des Apothekenrabatts der kostengünstigsten Packung (Pharmazentralnummer: 809109) mit 10 Einheiten 0,9 % NaCl-Lösung à 500 ml. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-23 beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023) und den Angaben in den Tragenden Gründen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 [6]. Hierin berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe [6].

*Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.500,00 € <sup>a</sup>
Gemcitabin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.600,00 €
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.600,00 €
		500 ml 0,9 % NaCl-Lösung	32,12 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.600,00 €
Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.600,00 €
		500 ml 0,9 % NaCl-Lösung	32,12 €
a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	91.739,76 € (88.146,00 € + 2.936,32 € + 657,44 €)	32,12 €	4.700,00 € (1.500,00 € + 1.600,00 € + 1.600,00 €)	96.471,88 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	3.593,76 € (2.936,32 € + 657,44 €)	32,12 €	3.200,00 € (1.600,00 € + 1.600,00 €)	6.825,88 €
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Über mehr als 10 Jahre konnte für Patient:innen mit BTC im nicht resezierbarem oder metastasierten Stadium als palliative Erstlinientherapie lediglich eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden. Gemcitabin und Cisplatin sind gemäß Fachinformation nicht zur Behandlung des BTC zugelassen [8, 9], aber sind in Deutschland aufgrund der *Off-label*-Indikation gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL verordnungs- und erstattungsfähig [3]. Mit der Kombination aus Durvalumab und einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin steht nun eine neue und zugelassene Therapieoption für erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC zur Verfügung, die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit der alleinigen Chemotherapie überlegen ist. 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 in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin geeignet sind, ein Teil der Patient:innen aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Einige dieser Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben können, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

#### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation ist Durvalumab bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [2]. Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Einschränkung für eine Durvalumab-Therapie nicht geeignet ist.

#### **Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

In der zulassungsrelevanten Studie TOPAZ-1 haben 13,9 % der Patient:innen im Durvalumab-Arm und 14,1 % der Patient:innen im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4).

#### **Patientenpräferenzen**

In der Studie TOPAZ-1 wurden bei einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante und relevante

Erhöhung des Gesamtüberlebens sowie ein verlängertes medianes progressionsfreies Überleben erzielt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand des:der Patient:in, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ein Teil der Patient:innen eine Kombinationstherapie mit Durvalumab und Gemcitabin und Cisplatin ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patient:innen diese Behandlung bevorzugt.

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

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. In der Regel wird die Therapie ambulant durchgeführt. Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben. Die intravenöse Verabreichung von Gemcitabin erfolgt über 30 Minuten. Cisplatin wird als einstündige intravenöse Infusion gefolgt von 0,9 % NaCl-Lösung über 90 Minuten verabreicht. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich durch die zusätzliche Gabe von Durvalumab zur zVT (Gemcitabin und Cisplatin) die Anzahl stationärer Gaben erhöht.

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

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

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an*

*die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen in Abschnitt 3.3. wurden der Fachinformation von Durvalumab, Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL und den Fachinformationen von Gemcitabin und Cisplatin sowie öffentlichen Quellen entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version).

Alle Quellen sind im Anschluss an die entsprechenden Aussagen zitiert.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.
2. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>. [Zugriff am: 17.01.2023].
4. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry: Tenth Paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine. 1916;XVII(6\_2):863-71.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 18.01.2023].
6. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-832\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf). [Zugriff am: 10.02.2023].
7. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 10.02.2023].
8. Hikma Farmacêutica (Portugal) S. A. Fachinformation Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2020.
9. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2021.

### 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 wörtlich der Fachinformation von Imfinzi® entnommen [1].

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

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

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie ist in Tabelle 3-26 dargestellt. IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosis von IMFINZI

Indikation	Empfohlene IMFINZI-Dosis	Behandlungsdauer
<b>Monotherapie</b>		
Lokal fortgeschrittenes NSCLC	10 mg/kg alle 2 Wochen oder 1.500 mg alle 4 Wochen <sup>a</sup>	Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate <sup>b</sup>
<b>Kombinationstherapie</b>		
Metastasiertes NSCLC	Während einer platinbasierten Chemotherapie: 1.500 mg <sup>c</sup> in Kombination mit Tremelimumab 75 mg <sup>c,d</sup> und platinbasierter Chemotherapie <sup>e</sup> alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen) Nach platinbasierter Chemotherapie: 1.500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed <sup>e,f</sup> alle 4 Wochen  Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg <sup>g,h</sup> sollte in Woche 16 parallel zu IMFINZI verabreicht werden	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

Indikation	Empfohlene IMFINZI-Dosis	Behandlungsdauer
ES-SCLC	1.500 mg <sup>i</sup> in Kombination mit Chemotherapie <sup>e</sup> alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 1.500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
BTC	1.500 mg <sup>j</sup> in Kombination mit Chemotherapie <sup>e</sup> alle 3 Wochen (21 Tage) bis zu 8 Zyklen, gefolgt von 1.500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
HCC	IMFINZI 1.500 mg <sup>k</sup> wird in Kombination mit 300 mg <sup>k</sup> Tremelimumab als Einzeldosis in Zyklus 1/Tag 1 angewendet, gefolgt von IMFINZI als Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

<sup>a</sup> Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.

<sup>b</sup> Es wird empfohlen, die Therapie klinisch stabiler Patienten bei ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression fortzuführen, bis sich die Krankheitsprogression bestätigt hat.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Wenn IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegeben wird, muss auch die Fachinformation von Tremelimumab für die Dosierungshinweise herangezogen werden.

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu IMFINZI gegeben werden.

<sup>h</sup> 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.

<sup>i</sup> ES-SCLC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg von IMFINZI erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.

<sup>j</sup> BTC-Patienten mit einem Körpergewicht von 36 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg von IMFINZI erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 36 kg erhöht hat.

<sup>k</sup> HCC-Patienten mit 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 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat.

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

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-27 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Anwendung in Kombination mit Tremelimumab, siehe auch die Fachinformation für Tremelimumab.

Tabelle 3-27: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für IMFINZI und Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	1 bis 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 <sup>b</sup>	Dauerhaftes Absetzen	
	ALT oder AST > 10-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3-fach ULN		

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) <sup>c</sup>	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 <sup>b</sup>	IMFINZI aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	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 <sup>d</sup>	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 der Fachinformation

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

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil	
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
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
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 2 oder 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 $\leq$ Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen <sup>g</sup>	

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
<p><sup>a</sup> <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: <i>upper limit of normal</i> (oberer Normwert); BLV: <i>baseline value</i> (Ausgangswert).</p> <p><sup>b</sup> Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten.</p> <p><sup>c</sup> 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.</p> <p><sup>d</sup> Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab assoziiert.</p> <p><sup>e</sup> 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.</p> <p><sup>f</sup> Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf <math>\leq</math> Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.</p> <p><sup>g</sup> Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen sollte.</p>			

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 Endokrinoopathien, 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 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 Chemotherapie*

Wenn IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, wird IMFINZI vor der Chemotherapie am selben Tag gegeben.

### *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.

#### *IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab*

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. Für Informationen zur Dosierung von Tremelimumab ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

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

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

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

##### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

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

##### ***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 der Fachinformation empfohlen, behandelt werden.

##### ***Immunvermittelte Hepatitis***

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

#### ***Immunvermittelte Kolitis***

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

##### *Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus*

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus, 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 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz***

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

***Immunvermittelte Nephritis***

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

***Immunvermittelter Hautausschlag***

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen (BTC)***

#### *Cholangitis und Infektionen der Gallengänge*

Cholangitis und Infektionen der Gallengänge sind bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC nicht ungewöhnlich. Fälle von Cholangitis wurden in der TOPAZ-1-Studie in beiden Behandlungsarmen berichtet (14,5 % [IMFINZI + Chemotherapie] vs. 8,2 % [Placebo + Chemotherapie]); diese waren meist mit Gallenstents assoziiert und waren nicht immunvermittelter Ätiologie. Patienten mit BTC (insbesondere solche mit Gallenstents) sollten vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht und danach regelmäßig auf die Entwicklung einer Cholangitis oder einer Infektion der Gallengänge überwacht werden.

#### *Metastasiertes NSCLC*

Es liegen begrenzte Daten zu älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) vor, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). 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-Performance-Status  $\geq 2$  zu Studienbeginn; aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); 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 der Fachinformation.

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

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

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die 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 (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

##### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### ***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtighkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe

Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

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

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

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

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

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

##### ***IMFINZI als Monotherapie***

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

Die häufigsten (> 2 %) Grad  $\geq 3$  Nebenwirkungen waren Pneumonie (3,5 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,3 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,6 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonitis (1,1 %) und Pneumonie (0,8 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 13,7 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung führten, waren Pneumonie (2,7 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (1,7 %).

#### *IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie*

Die Sicherheit von IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie basiert auf gepoolten Daten von 603 Patienten aus 2 Studien (TOPAZ-1 und CASPIAN). Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Neutropenie (53,1 %), Anämie (43,9 %), Übelkeit (37,5 %), Fatigue (36,8 %), Thrombozytopenie (28,0 %), Verstopfung (25,4 %), verminderter Appetit (22,6 %), Abdominalschmerzen (18,4 %), Alopezie (18,4 %), Leukopenie (17,2 %), Erbrechen (16,9 %), Pyrexie (15,1 %), Hautausschlag (14,8 %), Diarrhö (13,8 %), erhöhte Aspartataminotransferase oder erhöhte Alaninaminotransferase (10,9 %), Husten/produktiver Husten (10,8 %) und Pruritus (10,4 %). Die häufigsten (> 2 %) Grad  $\geq 3$  Nebenwirkungen waren Neutropenie (35,2 %), Anämie (17,4 %), Thrombozytopenie (11,1 %), Leukopenie (7,1 %), Fatigue (5,0 %), febrile Neutropenie (3,0 %), erhöhte Aspartataminotransferase oder erhöhte Alaninaminotransferase (2,8 %) und Pneumonie (2,5 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 2,0 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führte, war Fatigue (0,3 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 29,2 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung der Medikation führten, waren Neutropenie (17,1 %), Anämie (3,8 %), Thrombozytopenie (4,3 %), Leukopenie (3,5 %), Fatigue (1,7 %) und Pyrexie (1,3 %).

#### *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  $\geq 3$  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 %).

#### *IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg*

Die Sicherheit von IMFINZI gegeben in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg basiert auf gepoolten Daten (HCC-Pool) von 462 HCC-Patienten aus der HIMALAYA-Studie und einer weiteren Studie, der Studie 22. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Hautausschlag (32,5 %), Pruritus (25,5 %), Diarrhö (25,3 %), Abdominalschmerzen (19,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (18,0 %), Pyrexie (13,9 %), Hypothyreose (13,0 %), Husten/produktiver Husten (10,8 %), peripheres Ödem (10,4 %) und erhöhte Lipase (10,0 %) (siehe Tabelle 4). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad  $\geq 3$ ) sind erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (8,9 %), erhöhte Lipase (7,1 %), erhöhte Amylase (4,3 %) und Diarrhö (3,9 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Kolitis (2,6 %), Diarrhö (2,4 %), Pneumonie (2,2 %) und Hepatitis (1,7 %).

Die Häufigkeit des Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 6,5 %. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, sind Hepatitis (1,5 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (1,3 %).

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde gemäß CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod bedeutet.

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

Tabelle 3 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im gepoolten Sicherheitsdatensatz der IMFINZI-Monotherapie (N = 3.006) sowie für Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie (N = 603) behandelt wurden. Tabelle 4 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 3-28: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>	
Häufig	Pneumonie <sup>b,c</sup> , Influenza, orale Candidose, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen <sup>d</sup>	Pneumonie <sup>b,c</sup> , Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>
Gelegentlich		Orale Candidose, Influenza, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>		
Sehr häufig		Anämie, Leukopenie <sup>y</sup> , Neutropenie <sup>z</sup> , Thrombozytopenie <sup>aa</sup>
Häufig		Febrile Neutropenie, Panzytopenie <sup>c</sup>
Selten	Immunthrombozytopenie <sup>c</sup>	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		
Sehr häufig	Hypothyreose <sup>e</sup>	
Häufig	Hyperthyreose <sup>f</sup>	Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose <sup>f</sup> , Hypothyreose <sup>e</sup>
Gelegentlich	Thyreoiditis <sup>g</sup> , Nebenniereninsuffizienz	Thyreoiditis <sup>g</sup> , Typ-1-Diabetes-mellitus
Selten	Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Sehr häufig		Verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Häufig		Periphere Neuropathie <sup>x</sup>
Selten	Myasthenia gravis <sup>h</sup> , Meningitis <sup>i</sup>	
Nicht bekannt	Nichtinfektiöse Enzephalitis <sup>j</sup> , Guillain-Barré-Syndrom, transverse Myelitis <sup>bb</sup>	
<b>Herzerkrankungen</b>		
Selten	Myokarditis	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis <sup>c</sup> , Dysphonie	Pneumonitis
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung	Interstitielle Lungenerkrankung, Dysphonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen <sup>k</sup>	Diarrhö, Abdominalschmerzen <sup>k</sup> , Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
Häufig		Stomatitis <sup>v</sup>

	<b>IMFINZI als Monotherapie</b>	<b>IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie</b>
Gelegentlich	Kolitis <sup>l</sup> , Pankreatitis <sup>m</sup>	Kolitis <sup>l</sup> , Pankreatitis <sup>m</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Sehr häufig		Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht <sup>n</sup>
Häufig	Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht <sup>c,n</sup>	Hepatitis <sup>c,o</sup>
Gelegentlich	Hepatitis <sup>c,o</sup>	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>p</sup> , Pruritus	Hautausschlag <sup>p</sup> , Alopezie, Pruritus
Häufig	Nachtschweiß	Dermatitis
Gelegentlich	Dermatitis, Psoriasis	Pemphigoid <sup>q</sup> , Nachtschweiß, Psoriasis
Selten	Pemphigoid <sup>q</sup>	
<b>Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Sehr häufig	Arthralgie	
Häufig	Myalgie	Myalgie, Arthralgie
Gelegentlich	Myositis	
Selten	Polymyositis <sup>r</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis <sup>s</sup>	
Selten	Nichtinfektiöse Zystitis	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Sehr häufig	Pyrexie	Pyrexie, Fatigue <sup>w</sup>
Häufig	Peripheres Ödem <sup>t</sup>	Peripheres Ödem <sup>t</sup>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Häufig	Infusionsbezogene Reaktion <sup>u</sup>	Infusionsbezogene Reaktion <sup>u</sup>
Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Durvalumab allein zurückzuführen, sondern können auch durch die zugrunde liegende Erkrankung oder durch andere Arzneimittel bedingt sein, die in Kombination angewendet werden.		
<sup>a</sup> umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.		
<sup>b</sup> umfasst <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, Candida-Pneumonie und Legionellen-Pneumonie.		
<sup>c</sup> einschließlich tödlichen Ausgangs.		
<sup>d</sup> umfasst Gingivitis, orale Infektion, Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.		
<sup>e</sup> umfasst autoimmune Hypothyreose, Hypothyreose, immunvermittelte Hypothyreose, erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.		

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie
f	umfasst Hyperthyreose, Morbus Basedow, immunvermittelte Hyperthyreose und erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.	
g	umfasst autoimmune Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.	
h	berichtete Häufigkeit aus von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten, wobei keine Ereignisse mit einem Grad > 2 berichtet wurden.	
i	umfasst Meningitis und nichtinfektiöse Meningitis.	
j	berichtete Häufigkeit aus von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten und umfasst zwei Enzephalitis-Ereignisse; eines verlief tödlich mit einem Grad 5 (immunvermittelte Enzephalitis), eines mit einem Grad 2 (autoimmune Enzephalitis).	
k	umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.	
l	umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.	
m	umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.	
n	umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.	
o	umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis, toxische Hepatitis, hepatische Zytolyse, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.	
p	umfasst erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.	
q	umfasst Pemphigoid, bullöse Dermatitis und Pemphigus. Aus abgeschlossenen und laufenden Studien wird die Häufigkeit als gelegentlich angegeben.	
r	Polymyositis (tödlich) wurde bei einem Patienten beobachtet, der mit IMFINZI im Rahmen einer laufenden gesponserten klinischen Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes behandelt wurde: selten in jedem Grad, selten in Grad 3 oder 4 oder 5.	
s	umfasst autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.	
t	umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.	
u	umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria mit Einsetzen am Tag der Anwendung oder 1 Tag nach der Anwendung.	
v	umfasst Stomatitis und Schleimhautentzündung.	
w	umfasst Fatigue und Asthenie.	
x	umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.	
y	umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen.	
z	umfasst Neutropenie und verminderte Anzahl von Neutrophilen.	
aa	umfasst Thrombozytopenie und verminderte Anzahl an Blutplättchen.	
bb	Ereignisse laut Berichten aus nach der Markteinführung erhobenen Daten.	

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

IMFINZI ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Anpassung der Behandlung ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln die kombinierten Sicherheitsdaten der IMFINZI-Monotherapie von 3.006 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und weitere Studien an Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Indikationen, für die Durvalumab nicht zugelassen ist, umfassen. IMFINZI wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1.500 mg alle 3 oder 4 Wochen angewendet. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI bei

Anwendung in Kombination mit Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur IMFINZI-Monotherapie beobachtet worden waren.

Die 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 1500 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 der Fachinformation beschrieben.

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie (n = 3.006, verschiedene Tumorarten) hatten 92 Patienten (3,1 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 25 Patienten (0,8 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 2 Patienten (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 6 Patienten (0,2 %) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 55 Tage (Bereich: 2–785 Tage). Neunundsechzig der 92 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclosporin. Bei 38 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 53 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie eine simultane Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (9,9 %) im Vergleich zu den anderen Patienten der kombinierten Sicherheitsdaten (1,8 %).

In der PACIFIC-Studie (n = 475 im IMFINZI-Arm und n = 234 im Placebo-Arm) kam es bei 47 Patienten (9,9 %) der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 14 Patienten (6,0 %) der Placebo-Gruppe zu einer immunvermittelten Pneumonitis. Bei 9 Patienten (1,9 %) unter IMFINZI im Vergleich zu 6 Patienten (2,6 %) unter Placebo handelte es sich um eine Pneumonitis des Grads 3 und bei 4 Patienten (0,8 %) unter IMFINZI im Vergleich zu 3 Patienten (1,3 %) unter Placebo um eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug in der mit IMFINZI behandelten Gruppe 46 Tage (Bereich: 2–342 Tage) im Vergleich zu 57 Tagen (Bereich: 26–253 Tage) in der Placebo-Gruppe. In der mit IMFINZI behandelten Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 30 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein

entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. In der Placebo-Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 12 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclophosphamid und Tacrolimus. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten in der IMFINZI-Gruppe und bei 6 Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 5–774 Tage). Sechs Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 dieser 6 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 68 Patienten (2,3 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 35 Patienten (1,2 %), Grad 4 bei 6 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 4 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 33 Tage (Bereich: 3–333 Tage). Fünfundvierzig der 68 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Drei Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 9 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 31 Patienten auf.

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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 34 Patienten (7,4 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 20 Patienten (4,3 %), Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 3 Patienten (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 13–313 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 32 dieser 34 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Neun Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

#### *Immunvermittelte Kolitis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 58 Patienten (1,9 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (0,3 %) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 70 Tage (Bereich: 1–394 Tage). Achtunddreißig der 58 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab und 1 Patient erhielt ebenfalls Mycophenolat. Bei 9 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 43 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) 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). Zweiundzwanzig 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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 31 Patienten (6,7 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (3,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 23 Tage (Bereich: 2–479 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 28 dieser 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Vier Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten auf.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab erhielten, (selten) eine Perforation des Darms beobachtet.

### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

#### Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 245 Patienten (8,2 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 4 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1–562 Tage). Von den 245 Patienten erhielten 240 Patienten eine Hormonersatztherapie und 6 Patienten erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) gegen die immunvermittelte Hypothyreose. IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hypothyreose abgesetzt.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) 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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 46 Patienten (10,0 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 26–763 Tage). Ein Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 4 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose voraus.

#### Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 50 Patienten (1,7 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf. Es gab keine Fälle einer Hyperthyreose des Grads 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1–196 Tage). Sechszwanzig der 50 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker), 11 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 4 der 11 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 39 Patienten auf. Zwanzig Patienten entwickelten nach der Hyperthyreose eine Hypothyreose.

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 dreiundfünfzig 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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 21 Patienten (4,5 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30 Tage (Bereich: 13–60 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und alle 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei zwanzig 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 17 Patienten auf.

#### Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 12 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 49 Tage (Bereich: 14–106 Tage). Von den 12 Patienten erhielten 10 Patienten eine Hormonersatztherapie und 1 Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Thyreoiditis abgesetzt. Drei Patienten entwickelten nach der Thyreoiditis eine Hypothyreose.

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 dreizehn 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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 7–84 Tage). Zwei Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 2 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

#### Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 14 Patienten (0,5 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 3 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 146 Tage (Bereich: 20–547 Tage). Alle

14 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 4 der 14 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 64 Tage (Bereich: 43–504 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 6 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

#### Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 1 Patienten (< 0,1 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus des Grads 3 auf. Die Dauer bis zum Auftreten betrug 43 Tage. Dieser Patient erholte sich mit Folgeerscheinungen, benötigte eine Langzeitinsulintherapie und IMFINZI wurde aufgrund des immunvermittelten Typ-1-Diabetes-mellitus dauerhaft abgesetzt.

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

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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 5 Patienten (1,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 149 Tage (Bereich: 27–242 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 4 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

#### *Immunvermittelte Nephritis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 14 Patienten (0,5 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 71 Tage (Bereich: 4–393 Tage). Neun Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt außerdem Mycophenolat. IMFINZI wurde bei 5 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 8 Patienten auf.

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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 4 Patienten (0,9 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 26–242 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 3 dieser 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

#### *Immunvermittelter Hautausschlag*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 50 Patienten (1,7 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), einschließlich Grad 3 bei 12 Patienten (0,4 %), auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 4–333 Tage). Dreiundzwanzig der 50 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 3 Patienten wurde IMFINZI abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 32 Patienten auf.

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.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 26 Patienten (5,6 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (1,9 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25 Tage (Bereich: 2–933 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 14 dieser 26 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 19 Patienten auf.

#### *Infusionsbezogene Reaktionen*

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

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) 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 Durvalumab als Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 2,4 % für Alaninaminotransferase erhöht; 3,6 % für Aspartataminotransferase erhöht; 0,5 % für Blut-Kreatinin erhöht; 5,7 % für Amylase erhöht und 5,6 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\leq$  ULN (*Upper Limit of Normal*; oberer Normwert) in einen beliebigen Grad  $>$  ULN auftrat, betrug 18,8 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\geq$  LLN (*Lower Limit of Normal*; unterer Normwert) in einen beliebigen Grad  $<$  LLN betrug 18,1 %.

Bei Patienten, die mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei dem eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 6,4 % für Alaninaminotransferase erhöht; 6,5 % für Aspartataminotransferase erhöht; 4,2 % für Blut-Kreatinin erhöht; 6,4 % für Amylase erhöht und 11,7 % für Lipase erhöht. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\leq$  ULN in einen beliebigen Grad  $>$  ULN auftrat, betrug 20,3 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\geq$  LLN in einen beliebigen Grad  $<$  LLN betrug 24,1 %.

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 %.

Bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 5,1 % für Alaninaminotransferase erhöht, 5,8 % für Aspartataminotransferase erhöht, 1,0 % für Blutkreatinin erhöht, 5,9 % für Amylase erhöht und 11,3 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\leq$  ULN zu  $>$  ULN auftrat, betrug 4,2 % und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\geq$  LLN auf  $<$  LLN betrug 17,2 %.

### ***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 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.

Die in den PACIFIC-, CASPIAN- und TOPAZ-1-Studien erhobenen Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

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 und eine höhere Abbruchrate aller Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen (45,7 % bzw. 28,6 %), 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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://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 Patient:innen 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<sup>®</sup> 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 Patient:innen 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> entnommen [2].

**Risk-Management-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH; *Marketing Authorisation Holder*) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten 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 Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

Für Patient:innen 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 Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi<sup>®</sup> 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Imfinzi<sup>®</sup> - EPAR. 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 3-11 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 3-29: 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 1, 4.2)	ja
2	Überwachung auf Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, behandelt werden.“ (Seite 4, 4.4)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Untersuchung der Leberwerte	„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. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 4/5, 4.4)	ja
4	Überwachung auf Kolitis oder Diarrhö oder Darmperforation	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
5	Untersuchung der Schilddrüsenfunktion	Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
6	Überwachung auf Nebenniereninsuffizienz	„Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
7	Überwachung auf Typ-1-Diabetes mellitus	„Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	Überwachung auf Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz	„Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
9	Überwachung der Nierenfunktion	„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.“ (Seite 5, 4.4)	ja
10	Überwachung auf Hautausschlag oder Dermatitis	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
11	Überwachung auf immunvermittelte Myokarditis	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
12	Überwachung auf immunvermittelte Pankreatitis	„Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja
13	Überwachung auf sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Myasthenia gravis, transverse Myelitis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, nicht-infektiöse Zystitis)	„Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 für andere immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen behandelt werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
14	Überwachung auf 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.“ (Seite 5, 4.4)	ja
15	Überwachung auf Cholangitis und Infektionen der Gallengänge	„Patienten mit BTC (insbesondere solche mit Gallenstents) sollten vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht und danach regelmäßig auf die Entwicklung einer Cholangitis oder einer Infektion der Gallengänge überwacht werden.“ (Seite 5, 4.4)	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Informationen in Tabelle 3-29 haben den Stand Januar 2023 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, 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 3-291 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-29 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 1. Quartal 2023 geprüft [2].

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2023. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2023.pdf). [Zugriff am: 19.01.2023].