

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- mit der IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
BTC	Biliäre Tumore (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
eCRF	Elektronischer Patientenfragebogen (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ES-SCLC	<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IO	Immunonkologisch
KI	Konfidenzintervall
MASLD	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease</i>
MASH	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis</i>
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer, SCLC</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Steatotische Lebererkrankungen (<i>Steatotic Liver Disease</i>)
STRIDE	<i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Durvalumab
Handelsname:	IMFINZI®
ATC-Code:	L01FF03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42652
Pharmazentralnummer (PZN)	13929223 13929401
ICD-10-GM-Code	C22.0
Alpha-ID	I116543, I74768, I24285, I74669, I74671, I119952, I24287, I119952, I132256
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
IMFINZI [®] als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)	15.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)</u> IMFINZI® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).	21.09.2018
<u>Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC</i>).	27.08.2020
<u>Biliäre Tumore (Biliary Tract Cancer, BTC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).	16.12.2022
<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.	30.01.2023
<u>Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie) <ul style="list-style-type: none"> – mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose – mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B 	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab <i>Best-Supportive-Care</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1.500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch am 27. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-413) bestätigte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Durvalumab Monotherapie identisch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab ist.

Mit dem Beschluss zu den Verfahren zu Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab bzw. Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab¹ bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* A oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab,

¹ Vorgangsnummern 2023-04-01-D-922 und 2023-04-01-D-924

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* B, Erstlinientherapie: *Best Supportive Care*.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Durvalumab (IMFINZI®) als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC).

Das Anwendungsgebiet umfasst Patient:innen im fortgeschrittenen Tumorstadium, definiert durch das *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie Patient:innen im BCLC-Stadium C. Neben dem BCLC-Stadium werden die Patient:innen im Anwendungsgebiet nach dem vorliegenden Schweregrad der Leberzirrhose eingeteilt. Diese Einstufung erfolgt auf Basis des *Child-Pugh-Scoring System*, welches auch der G-BA zur Definition der Subpopulationen herangezogen hat.

Als bewertungsrelevante Studie für die Durvalumab Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt die HIMALAYA-Studie vor.² Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der Durvalumab Monotherapie im vorliegenden Dossier bezieht sich auf Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A oder keiner Leberzirrhose und die für diese Population bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab. Die HIMALAYA-Studie vergleicht jedoch die Durvalumab Monotherapie mit Sorafenib, sodass nach randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Sorafenib für einen indirekten Vergleich gesucht wurde. Als bewertungsrelevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wurde die IMbrave150-Studie identifiziert. Für Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse B konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der Durvalumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis

² Die in diesem Dossier dargestellten Daten der HIMALAYA-Studie basieren auf der Studienpopulation und dem finalen Datenschnitt vom 27. August 2021 (finaler Datenschnitt für das Gesamtüberleben) und dem Datenschnitt vom 23. Januar 2023 (Langzeit-Follow-up-Daten über 4 Jahre). Explorative Langzeit-Follow-up-Daten können nach der finalen primären Analyse für etwa 3 Jahre in den elektronischen Patientenfragebögen (*Electronic Case Report Form*, eCRF) gesammelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den Brückenkomparator Sorafenib bei Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten).³ Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitsstatus konnten aufgrund der methodischen Begrenzungen eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al. nicht herangezogen werden.

Mortalität***Gesamtüberleben***

Trotz der Fortschritte bei der Therapie des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC bleibt die Prognose der Patient:innen weiterhin schlecht. Da die Diagnose in der Regel im fortgeschrittenen Stadium erfolgt, ist das HCC mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert. Eine Verlängerung des Lebens ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC ohne Perspektive auf Heilung.

In der HIMALAYA-Studie zeigte die Behandlung mit der Durvalumab Monotherapie im Vergleich mit Sorafenib eine Nicht-Unterlegenheit im Gesamtüberleben.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Mortalität für die Durvalumab Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Tabelle 1-7).

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Sicherheit zeigten sich in der HIMALAYA-Studie Vorteile der Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib.

Der adjustierte indirekte Vergleich zeigt für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)⁴ statistisch signifikante Vorteile für die Durvalumab Monotherapie. Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war unter Durvalumab Monotherapie verlängert. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt der adjustierte indirekte Vergleich keinen Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Zusammenfassend werden für die Sicherheit die Unterschiede des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der Durvalumab Monotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

³ Für die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der Durvalumab Monotherapie wird im adjustierten indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Datenschnitt vom 23. Januar 2023 herangezogen, für alle weiteren Endpunkte zur Sicherheit ist der Datenschnitt vom 27. August 2021 maßgeblich.

⁴ Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte als nicht bewertungsrelevant eingestuft (Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- mit der IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Sorafenib HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab Monotherapie vs. Sorafenib	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib		
Mortalität				
Gesamtüberleben	0,86 [0,73;1,01]; 0,0668 ^a	0,66 [0,52;0,83]; <0,001^b	1,30 [0,98;1,72]; 0,0639	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse				Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,95 [0,73;1,23] 0,6773 ^c	1,10 [0,80;1,51]; 0,5698 ^d	0,86 [0,57;1,30] 0,4821	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)	0,54 [0,44;0,67] <0,0001^f	0,80 [0,63;1,01]; 0,0652 ^d	0,68 [0,49;0,93] 0,0153	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,45 [0,29;0,68] 0,0001^f	1,06 [0,63;1,79]; 0,8153 ^d	0,42 [0,22;0,83] 0,0118	
<p>a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 23. Januar 2023</p> <p>b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Kohorte); Datenschnitt: 31. August 2020</p> <p>c: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 23. Januar 2023</p> <p>d: Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Kohorte); Datenschnitt: 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Kohorte)</p> <p>e: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung</p> <p>f: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 27. August 2021</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Die Daten der HIMALAYA-Studie zeigten, dass die Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib, der bisherigen langjährigen Standardtherapie in der Erstlinie, eine effektive und verträglichere Therapiealternative darstellt. Im Vergleich zu Sorafenib zeigten die Ergebnisse für die Durvalumab Monotherapie eine Nicht-Unterlegenheit im Gesamtüberleben mit einer Verlängerung des medianen Überlebens um 2,8 Monate. Das Risiko zu versterben war im Vergleich zu Sorafenib um 14% reduziert. Mit der Durvalumab Monotherapie wurde außerdem ein nachhaltiger Effekt erreicht: 3 Jahre nach Randomisierung war die Überlebensrate mit 24,7% höher als unter Sorafenib (19,8%). Auch nach 48 Monaten blieb dieser Effekt erhalten: Die 4-Jahres-Daten aus dem Langzeit-Follow-up der HIMALAYA-Studie bestätigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Überlebensrate Durvalumab Monotherapie 19,3% im Vergleich zu 15,1% unter Sorafenib).

Für die bereits in weiteren Indikationen etablierte Monotherapie mit Durvalumab wurden in der HIMALAYA-Studie keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Gegenüber Sorafenib zeigten sich Vorteile in Bezug auf die Sicherheit.

Der für die Ableitung des Zusatznutzens relevante adjustierte indirekte Vergleich zeigt für die Verlängerung des Gesamtüberlebens keinen statistisch signifikanten Unterschied der Durvalumab Monotherapie gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab. Bezüglich der Endpunkte zur Sicherheit liegen Vorteile für die Durvalumab Monotherapie vor, die aufgrund eines erhöhten Verzerrungspotenzials jedoch keine valide Interpretation erlauben.

Die Durvalumab Monotherapie adressiert somit den dringenden Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapieoptionen für die Erstlinie, die die Prognose der betroffenen Patient:innen verbessern. In der Gesamtschau wird aufgrund der zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch vergleichbaren Ergebnisse **ein Zusatznutzen nicht beansprucht**.

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

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

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

Das HCC oder Leberzellkarzinom ist ein zumeist vom Funktionsgewebe der Leber (Hepatozyten) ausgehender maligner Tumor. Primäre Lebertumore, unter denen das HCC mit etwa 90% der Fälle die häufigste Form ist, sind weltweit die siebthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Ursache für Krebssterblichkeit.

Wesentliche HCC-Risikofaktoren sind virale Infektionen, Alkohol- und Nikotinkonsum, erworbene Stoffwechselerkrankungen oder genetische Stoffwechseldefekte, Autoimmun- und anderweitige Erkrankungen, die zu Fibrose und Zirrhose des Lebergewebes führen. In Deutschland zählen Alkoholkonsum und die chronische Hepatitis-C-Virus-Infektion zu den häufigsten Ursachen. Zudem besteht eine deutliche Zunahme der Risikofaktoren steatotischer Lebererkrankungen (*Steatotic Liver Disease*, SLD), zu denen die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD⁵) und die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH⁶) gehören, die mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose einhergehen können. Da das HCC zumeist auf Basis einer bestehenden Leberzirrhose entsteht, charakterisieren zahlreiche Komorbiditäten, Leberfunktionsstörungen und ein reduzierter Allgemeinzustand das klinische Bild typischer HCC-Patient:innen. Diese Faktoren können den Einsatz systemischer Therapien limitieren.

Im (sehr) frühen Stadium sind HCC-Tumore oft asymptomatisch. Treten Beschwerden auf, befinden sich die Patient:innen meist in einem fortgeschrittenen Stadium und haben eine höhergradig gefäßinfiltrierende oder metastasierte Erkrankung. Im fortgeschrittenerem Stadium verschlechtert sich die Prognose der Patient:innen. Das mediane Gesamtüberleben von HCC-Patient:innen liegt im intermediären bzw. fortgeschrittenen Stadium (BCLC-Stadium B

⁵ Neue medizinische Fachbezeichnung: *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD). Seit Juni 2023 werden Fettlebererkrankungen mit neuen Fachbegriffen bezeichnet. Im vorliegenden Dossier werden, entsprechend den hier zitierten Literaturstellen, die bis dahin gebräuchlichen Bezeichnungen NAFLD/NASH verwendet.

⁶ Neue medizinische Fachbezeichnung: *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis* (MASH).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. C) bei >2,5 bzw. >2 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patient:innen stellen sich zum Diagnosezeitpunkt in einem Stadium vor, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Patient:innen im BCLC-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie im BCLC-Stadium C). Diese Patient:innen erhalten eine Therapie mit palliativer Zielsetzung.

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

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der die Verlängerung der Lebenszeit ein vorrangiges Therapieziel ist. Gleichzeitig sollen der Allgemeinzustand und die Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden. Von großer Bedeutung ist hierbei der Erhalt der häufig bereits bei Diagnosestellung eingeschränkten Leberfunktion. Obwohl inzwischen verschiedene Wirkstoffe für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen, ist die Prognose des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC nach wie vor ungünstig.

Die Prognose für einen großen Teil der Patient:innen hat sich mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Jahr 2020 bereits deutlich verbessert. Hierbei müssen jedoch bestimmte Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Blutungsrisiken durch Varizen) für die Anwendung beachtet werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit 2023 auch die Kombination von Durvalumab und Tremelimumab (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*, STRIDE) zugelassen, die in verschiedenen internationalen Behandlungsleitlinien als auch in der deutschen S3-Leitlinie gleichwertig zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab empfohlen werden.

In der HIMALAYA-Studie zeigte sich für die Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib eine Nicht-Unterlegenheit für das Gesamtüberleben. Dieser Effekt fand sich konsistent auch über wichtige Subgruppen hinweg, speziell auch bei der in Deutschland relevanten Gruppe der Patient:innen mit nicht-viraler Ätiologie des HCC. Die Durvalumab Monotherapie weist ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil auf, insbesondere kam es im Rahmen der HIMALAYA-Studie zu keiner Zunahme von schwerer Lebertoxizität.

Für die Durvalumab Monotherapie ist kein vorheriges Screening oder eine Behandlung von blutungsgefährdeten Varizen erforderlich. Im Rahmen der HIMALAYA-Studie traten dennoch keine vermehrten behandlungsbedürftigen Blutungskomplikationen auf. Somit kann eine Behandlung mit der Durvalumab Monotherapie umgehend – ohne ein entsprechendes vorheriges Screening oder eine Behandlung – begonnen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit adressiert Durvalumab Monotherapie den Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapieoptionen für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, welche die Prognose für die betroffenen Patient:innen verbessern. Die Durvalumab Monotherapie kann bei einer breiten Patientenpopulation eingesetzt werden und stellt eine Option für alle Patient:innen dar, die grundlegend für eine immunonkologische (IO)-Therapie geeignet sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	1.968-5.655
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A	1.494-4.292
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	474-1.363
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A (Erstlinie)	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne vorherige systemische Therapie mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^b .	1.494-4.292
	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B (Erstlinie)	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne vorherige systemische Therapie mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.	474-1.363
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich von Durvalumab Monotherapie gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben und statistische Vorteile in der Sicherheit (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3] und Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse), die allerdings aufgrund möglicher Verzerrung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	77.940,85 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose	142.156,34 €-146.758,12 €
	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Der G-BA versteht <i>Best-Supportive-Care</i> als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten können sich die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Aufgrund dessen werden die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1.500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Daten zur pädiatrischen Anwendung in anderen Indikationen werden derzeit in einem laufenden Verfahren evaluiert.

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMFINZI® empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppen zu ziehen.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.