

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
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	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
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.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AID	Autoimmunerkrankung (<i>Autoinflammatory Disease</i>)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
BTC	Biliärer Tumor (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (<i>deficient Mismatch Repair</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EORTC QLQ-LC13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
ES-SCLC	<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	<i>German Modification</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
LS-SCLC	<i>Limited-Stage Small Cell Lung Cancer</i>
MIBC	Muskelinvasives Blasenkarzinom (<i>Muscle-Invasive Bladder Cancer</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (<i>Prophylactic Cranial Irradiation</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz (<i>proficient Mismatch Repair</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UE von speziellem Interesse
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VALG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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.

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	C34
Alpha-ID	I106984, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I136246, I24594, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I111154, I111155, I132606, I30009, I30012, I134617, I105745, I30013, I116363, I132607, I30015, I30014, I134618, I105746, I30019, I25479, I132608, I30021, I30020, I134619, I30022, I134620, I132609, I116392, I105747, I102593, I102595, I131367, I22628, I102594, I74254, I74342, I111139, I22630, I74815, I74816, I22629, I116692, I22631, I24288, I17813, I30024, I129370, I74656, I104907, I116691, I104855, I136143
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® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (<i>limited-stage small cell lung cancer</i> , LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.	12.03.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, 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 (<i>small cell lung cancer</i>, 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</i> , ES-SCLC).	27.08.2020
<u>Biliäre Tumore (<i>biliary tract cancer</i>, 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 (<i>non-small cell lung cancer</i>, 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 (<i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
<u>Hepatozelluläres Karzinom (<i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> IMFINZI® als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	15.11.2023

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Endometriumkarzinom</u> IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit: • IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) • IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).	26.07.2024
<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC)</u> IMFINZI® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).	31.03.2025
<u>Muskelinvasives Blasenkarzinom (<i>muscle-invasive bladder cancer</i>, MIBC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC).	02.07.2025
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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	<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 Unterstreichung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Durvalumab ist angezeigt zur Behandlung von Patient:innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) am 13. September 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-187) wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- *Best-Supportive-Care*.

Als *Best-Supportive-Care* (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. AstraZeneca folgt 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)

Die Bewertung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Durvalumab erfolgt anhand der doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ADRIATIC.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben	115 (43,6)	55,9 [37,3; NA]	146 (54,9)	33,4 [25,5; 39,9]	0,72 [0,56; 0,92] 0,0075	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	139 (52,7)	16,6 [10,2; 28,2]	169 (63,5)	9,2 [7,4; 12,9]	0,76 [0,61; 0,95] 0,0161	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Patientenberichtete Morbidität ^b – EORTC QLQ-LC13						
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen im Arm oder in der Schulter	125 (47,3)	8,3 [5,6; 14,7]	143 (53,8)	4,5 [1,8; 6,4]	0,70 [0,55; 0,89] 0,0036	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit ^c						
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	69 (26,3)	NA [NA; NA]	68 (25,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,70; 1,36] 0,8786	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	78 (29,8)	NA [NA; NA]	64 (24,2)	NA [NA; NA]	1,20 [0,86; 1,67] 0,2864	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43 (16,4)	NA [NA; NA]	28 (10,6)	NA [NA; NA]	1,49 [0,93; 2,43] 0,0982	
UESI gesamt	134 (51,1)	9,0 [5,7; 13,2]	73 (27,5)	NA [NA; NA]	2,13 [1,60; 2,84] <0,0001	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	16 (6,1)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	3,86 [1,41; 13,47] 0,0093	
SUESI	25 (9,5)	NA [NA; NA]	8 (3,0)	NA [NA; NA]	3,15 [1,49; 7,47] 0,0029	
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) a: Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität, patientenberichteten Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das FAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=264, BSC-Arm N=266). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=262, BSC-Arm N=265). b: Es werden ausschließlich statistisch signifikante Analysen dargestellt, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. c: Die Ableitung des Zusatznutzens/Schaden für die Sicherheit basiert ausschließlich auf den Gesamtraten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität**Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen.

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 28% reduziert (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,72 [0,56; 0,92] p=0,0075). Es zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab-Arm 55,9 Monate, im BSC-Arm waren es 33,4 Monate. Somit war das mediane Überleben im Durvalumab-Arm um 22,5 Monate verlängert.

Es zeigt sich eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patient:innen mit einem LS-SCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer weiteren Einschränkung der bestehenden Therapieoptionen verbunden, sodass ein Hinauszögern der Progression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen ist.

Das Risiko einer Progression oder zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 24% reduziert (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,95] $p=0,0161$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug im Durvalumab-Arm 16,6 Monate und im BSC-Arm 9,2 Monate. Somit war das mediane progressionsfreie Überleben im Durvalumab-Arm um 7,4 Monate verlängert.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Morbidität

Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13

Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13) wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und ist validiert. Die unmittelbare Patientenrelevanz wurde bereits vom G-BA bestätigt.

Bei Betrachtung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab (HR [95% KI]: 0,70 [0,55; 0,89] $p=0,0036$). Die mediane Ereigniszeit betrug im Durvalumab-Arm 8,3 Monate und im BSC-Arm 4,5 Monate. Somit war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Durvalumab-Arm um 3,8 Monate verlängert.

Für die Endpunktkategorie patientenberichtete Morbidität zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen (UE) ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) unterstrichen.

Hinsichtlich der Gesamtraten zeigte sich weder bei den schweren noch bei den schwerwiegenden UE (SUE) ein Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist

insbesondere deshalb relevant, da in der ADRIATIC-Studie eine aktive Substanz mit BSC verglichen wird. Nur bezüglich der UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab. Diese bezogen sich lediglich auf die Kategorien Hyperthyreose und Hypothyreose als Teil der UESI jeglichen Schweregrades, auf Pneumonitis als Teil der UESI jeglichen Schweregrades bzw. der schwerwiegenden UESI sowie auf Durchfall/Colitis als Teil der schweren UESI (siehe Modul 4 Tabelle 4-36, Tabelle 4-37 sowie Tabelle 4-38).

Bei diesen Ereignissen handelt es sich ausschließlich um endokrinologische, respiratorische und gastrointestinale Ereignisse, die aus der langjährigen Erfahrung in der Anwendung von Durvalumab bekannt sind und von fachkundigen Ärzt:innen überwiegend gut behandelt werden können. Zudem ist ein vermehrtes Auftreten von UESI im Interventionsarm bei einem Vergleich mit dem BSC-Vergleichsarm, in dem keine Studienintervention verabreicht wurde, erwartbar.

Hervorzuheben bleibt weiterhin, dass das Nebenwirkungsprofil, trotz eines Vergleiches der aktiven Substanz Durvalumab mit BSC, keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Lebensqualität zeigt.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	ja
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)

Mit der ADRIATIC-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe 1b vor, die aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und der methodischen Qualität eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Durvalumab zeigte hier gegenüber BSC signifikante, patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität und stellt den ersten relevanten Fortschritt in der systemischen Therapie des LS-SCLC seit 30 Jahren dar.

Dies führte außerdem dazu, dass Durvalumab für Patient:innen im Stadium LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, auch bereits als neue Standardtherapie in die aktuelle S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ aufgenommen wurde. Insbesondere die bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens, mit einer Reduzierung des Risikos zu versterben um 28%, unterstreicht die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab bei Patient:innen im Anwendungsgebiet. In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für Durvalumab keine neuen UE beobachtet, sondern ausschließlich bereits bekannte und größtenteils gut behandelbare. Dies ist vor dem Hintergrund des Vergleiches einer aktiven Therapie mit BSC sowie der Tatsache, dass sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, besonders hervorzuheben.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich in der betrachteten Population der Patient:innen für Durvalumab gegenüber BSC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 SCLC, eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren, ist die aggressivste Form des Lungenkrebses und macht etwa 17-18% aller Lungenkarzinome aus. SCLC ist durch eine hohe Zellteilungsrate und eine rasche Wachstumsaktivität gekennzeichnet. Deshalb sprechen diese Tumoren einerseits gut auf Chemo- und Strahlentherapien an, andererseits werden bei Patient:innen mit SCLC häufig frühe Metastasierungen und hohe Rezidivraten beobachtet, die dazu führen, dass das SCLC mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die Erkrankung wird auf der Grundlage verschiedener Klassifikationssysteme charakterisiert. Die bereits über viele Jahrzehnte verwendete Klassifikation der *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG), die u. a. eine Unterscheidung in *Limited Stage* (LS) und *Extensive Stage* (ES) vorsieht, orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie. Das LS ist dadurch gekennzeichnet, dass die Tumorausbreitung durch ein Strahlenfeld erfasst werden kann, während das ES darüber hinausgeht. Das LS-SCLC entspricht hierbei den *Union for International Cancer Control* (UICC) Tumorstadien I-III.

Bei Erstdiagnose befinden sich ca. 30% der SCLC-Patient:innen im Stadium LS-SCLC.

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Patient:innen mit LS-SCLC, die Durvalumab als Monotherapie nach einer platinbasierten Radiochemotherapie erhalten können, sofern die Erkrankung nicht progredient ist.

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 Ausbreitung der Tumorerkrankung stellt für Patient:innen mit SCLC den wichtigsten Prognoseparameter dar. Für Patient:innen in den Stadien I-III erfolgt die Therapie multimodal. Im frühen Stadium I/IIA sollte die Möglichkeit einer Operation mit einer anschließenden

adjuvanten Chemotherapie (vier Zyklen Cisplatin/Etoposid) gefolgt von dem Angebot einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (*Prophylactic Cranial Irradiation*, PCI) in Erwägung gezogen werden. Alternativ sollen die Patient:innen in den frühen Stadien analog zu den Patient:innen im lokal fortgeschrittenen Stadium IIB-IIIC eine simultane Radiochemotherapie erhalten. Allerdings ist eine simultane Radiochemotherapie mit erhöhten Toxizitäten verbunden, sodass abhängig von den Nebenwirkungen und dem Allgemeinzustand der Patient:innen auch eine sequenzielle Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden kann. In Bezug auf die Chemotherapie wird beim LS eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid empfohlen - bei Kontraindikationen kann alternativ auch Carboplatin verwendet werden.

Für die Stadien I-III besteht allgemein ein kurativer Therapieanspruch. Bei Patient:innen im Stadium I, die für eine Operation geeignet sind und in diese einwilligen, können 5-Jahres-Überlebensraten von 70% erreicht werden. Bei Patient:innen im Stadium III liegt die 5-Jahres-Überlebensrate allerdings nur bei 10-35%, wodurch die Prognose für einen Großteil der Patient:innen mit den bestehenden Therapieoptionen weiterhin unbefriedigend ist. Eine Erweiterung dieser Optionen in Verbindung mit einer Verbesserung der Überlebensprognose und des progressionsfreien Überlebens sowie einer Verbesserung der Lebensqualität, ist somit dringend erforderlich.

Die nun erfolgte Zulassung von Durvalumab für Patient:innen mit LS-SCLC beruht auf Daten der ADRIATIC-Studie. Es zeigten sich für Durvalumab signifikante und patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität. Insbesondere die bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Reduzierung des Risikos zu versterben um 28% unterstreicht die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab. In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für Durvalumab, trotz eines Vergleichs gegen BSC, keine neuen unerwünschten Ereignisse beobachtet, sondern ausschließlich bereits bekannte und größtenteils gut behandelbare.

Durvalumab ist seit mehr als 30 Jahren unter den Systemtherapien die erste neue relevante Therapie die die Behandlungsoptionen für Patient:innen mit LS-SCLC erweitert und wurde entsprechend per Expertenkonsens in der aktuellen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ aufgenommen.

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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	588-1.620
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	588-1.620
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	79.038,57 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	BSC	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Patientenindividuell unterschiedlich ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 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. Die Jahrestherapiekosten werden als patientenindividuell unterschiedlich angesehen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 1500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben 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 Patient:innen (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Bei Patient:innen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patient:innen ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Die Anwendung von systemischen Cortikosteroiden, ausgenommen systemische Cortikosteroide in physiologischer Dosis (≤10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.

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.