

Dokumentvorlage, Version vom
20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Durvalumab zur Behandlung des kleinzelligen
Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht
fortgeschrittenen Stadium (limited-stage small cell lung
cancer, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer
platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	79
-----	---	----

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der VALG.....	17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des SCLC nach UICC (8. Auflage)	18
Tabelle 3-3: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der VALG	19
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) in Deutschland	23
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2022 in Deutschland.....	24
Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2019 in Deutschland	24
Tabelle 3-7: Inzidenz des Lungenkarzinoms in den Jahren 2015-2022.....	25
Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl.....	26
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	33
Tabelle 3-11: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis von IMFINZI®	62
Tabelle 3-21: Behandlungsmodifikationen für IMFINZI® oder für IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln.....	63
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	80
---	----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	28
Abbildung 2: Flowchart der Patient:innen der CRISP	39
Abbildung 3: Patientencharakteristika aller Patient:innen im Stadium I-III, die eine Radiochemotherapie erhielten.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon oder Adiuretin
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.
AID	Autoimmunerkrankung (<i>Autoinflammatory Disease</i>)
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BLV	Ausgangswert (<i>Baseline Value</i>)
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
BTC	Biliärer Tumor (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CRISP	<i>Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CRT	Radiochemotherapie (<i>Chemoradiotherapy</i>)
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBUS-TBNA	Endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration
ECOG	<i>European Cooperative Oncology Group</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ES	Fortgeschrittenes Stadium (<i>Extensive Stage</i>)
EU	Europäische Union
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FACT-L	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgG1	Immunglobulin G1
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LPI/LPFV	Letzter eingeschlossener Patient (<i>Last Patient In/Last Patient First Visit</i>)
LS	Begrenztes Stadium (<i>Limited Stage</i>)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorization Holder</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
n/a	Nicht zutreffend (<i>not applicable</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (<i>Prophylactic Cranial Irradiation</i>)
PD	Fortschreiten der Erkrankung (<i>Progression of Disease</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PHQ-4	<i>Patient Health Questionnaire-4</i>
PK	Pharmakokinetik
PORT	Postoperative Strahlentherapie (<i>Post-operative Radiotherapy</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PRCA	Aplasie der roten Zelllinie (<i>Pure Red Cell Aplasia</i>)
PRO	<i>Patient-Reported Outcome</i>

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SD	Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Syndrom der inadäquaten Adiuretin-Sekretion
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
TRM	Tumorregister München
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VALG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>
VLS	<i>Very Limited Stage</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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.

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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist (1).

Gemäß der Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 13. September 2023 wird zur Ableitung des Zusatznutzens von Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (BSC) herangezogen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (2).

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 13. September 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-187) wurde für Durvalumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (2):

- *Best-Supportive-Care.*

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. 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 3.1.1 und 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 (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-187. Durvalumab zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms. 6. November 2023.

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 SCLC

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern (1). Entsprechend der aktuellen internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [ICD]-10) wird das Lungenkarzinom folgenden Kodierungen zugeordnet: C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“, wobei mehr als 99% den bösartigen Neubildungen der Bronchien oder der Lunge zuzuordnen sind (2). Phänotypisch wird unterschieden zwischen dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC). Etwa 17-18% der Lungenkarzinome sind kleinzellig (3, 4). Mindestens 3.500 Frauen und 4.800 Männer erkranken in Deutschland jährlich erstmals an einem SCLC (1). Der Altersmedian liegt bei 67 Jahren. Die altersspezifischen Erkrankungsraten spiegeln die geschlechtsspezifischen Trends beim Rauchverhalten in den letzten Jahrzehnten wider und sind bei Männern in allen Altersgruppen und bei jüngeren Frauen rückläufig, bei Frauen über 60 Jahre noch ansteigend. Auch bei den Frauen ist mittel- bis langfristig mit einem Rückgang der Erkrankungsraten zu rechnen. Die absolute Zahl der Neuerkrankungen ist seit etwa 2015 nahezu konstant (1).

Charakteristika des SCLC

Morphologisch zeichnet sich das SCLC durch kleine Zellen mit runder oder ovaler Form aus. Das SCLC, eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren, ist durch eine hohe Zellteilungsrate und eine rasche Wachstumsaktivität gekennzeichnet (1, 5). Aufgrund dieser Eigenschaften sprechen diese Tumoren einerseits gut auf Chemo- und Strahlentherapien an (1). Andererseits werden bei Patient:innen mit SCLC häufig eine frühe Metastasierung und hohe Rezidivraten beobachtet. Da sich bei Erstdiagnose bereits 70% der SCLC-Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium (*Extensive Stage*, ES) des SCLC befinden, ist die Prognose dieser Erkrankung entsprechend ungünstig (1, 6).

Ursachen/Pathogenese

Bei bis zu neun von zehn Männern und etwa acht von zehn Frauen lassen sich Lungenkarzinomerkrankungen auf aktives Rauchen zurückführen. Daher gilt Zigarettenrauchen als der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkarzinomen (6). Beim SCLC sind sogar nahezu alle Patient:innen aktive oder ehemalige Raucher:innen (7). Aktive männliche Raucher (definiert als 1 *pack year*) haben ein etwa 45-fach erhöhtes Risiko, an einem SCLC zu erkranken, bei Raucherinnen ist das Erkrankungsrisiko um das 20-fache erhöht (8). Neben den Hauptbestandteilen Nikotin und Teer enthält Zigarettenrauch eine Vielzahl weiterer potenziell karzinogener Stoffe, die permanente Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA) hervorrufen können, welche wiederum zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorgenese führen können (9).

Etwa 2-3% der SCLC-Erkrankungen werden bei Nichtraucher:innen diagnostiziert. So führen erhöhte Konzentrationen von Radon in Wohnräumen zu einem erhöhten Risiko für eine SCLC-Erkrankung (10, 11). Auch andere Faktoren, wie z. B. Feinstaub, Dieselemissionen, Asbest- oder Quarzstäube sowie die zumeist berufliche Exposition gegenüber Arsen, Chrom, Nickel, Beryllium, Kadmium oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe erhöhen das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken (10, 12). Genetische Faktoren scheinen beim SCLC hingegen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (11).

Verlauf der Erkrankung und Symptomatik

Das SCLC entsteht meist in den zentralen Atemwegen (13, 14). Der Krankheitsverlauf ist mit früh auftretender Metastasierung sehr aggressiv und schnell. Mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit bei Patient:innen mit Lungenkarzinom ist die häufig erst späte Diagnose durch eine Spezialistin oder einen Spezialisten, da in Deutschland bisher keine strukturierte Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels *Low-Dose-Computertomografie* etabliert ist und vor allem das SCLC durch ein rasches Tumorwachstum und eine oft unspezifische Symptomatik gekennzeichnet ist (6, 10). Die meisten Patient:innen sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits symptomatisch mit einer Symptombdauer von oft weniger als drei Monaten (5). Die Prognose asymptomatischer Patient:innen ist geringfügig besser als die symptomatischer Patient:innen (15). Es wird zwischen lokal tumorbedingten, metastasenbedingten und allgemeinen systemischen Symptomen unterschieden. Die häufigsten initial auftretenden Symptome bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem SCLC sind Husten und Dyspnoe (Atemnot). Weitere Symptome wie Brustschmerzen, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl treten vermehrt im bereits metastasierten Stadium auf (16). Bei der intrathorakalen Tumorausbreitung kann es zu Heiserkeit, Horner-Syndrom oder Vena-Cava-Superior-Syndrom kommen (10). Bei ca. 50% der Patient:innen treten Brustwand- oder Thoraxschmerzen durch eine Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand auf (10). Metastasen treten am häufigsten im Gehirn, Leber, Nebennieren, Knochen oder im Knochenmark auf (5). Symptome aufgrund von Fernmetastasen werden bei ca. einem Drittel der Patient:innen beobachtet. Damit gehen Symptome, wie z. B. Schmerzen (Knochen- und Kopfschmerzen), Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit, einher (10).

Beim SCLC treten zudem häufig paraneoplastische Syndrome mit endokrinen Krankheitsbildern auf, da hormonähnliche Substanzen vom Tumorgewebe freigesetzt werden (1, 10). Das am häufigsten auftretende paraneoplastische Syndrom bei Patient:innen mit SCLC ist das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH, ADH=Antidiuretisches Hormon oder Adiuretin) (ca. 10% der Patient:innen). Hyponatriämie ist das kennzeichnende Leitsymptom dieser Erkrankung, bei der es durch einen raschen Abfall des Natriumspiegels zu neurologischen Symptomen wie Verwirrtheit, kognitiven Defiziten, zerebralen Krampfanfällen, Muskelkrämpfen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen kommen kann (1, 17). Bei etwa 2-4% der Patient:innen tritt das paraneoplastische Cushing-Syndrom mit ektopter ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)-Sekretion auf, das mit Symptomen wie peripheren Ödemen, Bluthochdruck und Muskelschwäche assoziiert ist (1, 18). Ein weiteres paraneoplastisches Syndrom, das gelegentlich bei SCLC-Patient:innen diagnostiziert werden kann (ca. 1% der Patient:innen), ist das Myasthenie-ähnliche Lambert-Eaton-Syndrom mit Antikörperbildung gegen präsynaptische Calciumkanäle und daraus resultierender Verzögerung der Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Die Patient:innen leiden hierbei unter einer Schwäche der Muskulatur mit Dysarthrie, Schluckstörungen und proximalen Extremitätenparesen. Weitere Neuropathien treten bei etwa 5% der Patient:innen auf (1).

Diagnostik

Bei einer Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom erfolgen eine Anamnese (unter Berücksichtigung der Krankheitsvorgeschichte, Rauchgewohnheiten, der beruflichen Schadstoffbelastung sowie der Familienanamnese), Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Laktatdehydrogenase [LDH] sowie Gerinnungswerte) und bildgebende Verfahren.

Eine Übersichtsaufnahme des Thorax wird als initiales radiologisches Verfahren zur Abklärung des Verdachts empfohlen. Die kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Oberbauch mittels Computertomografie (CT), meist in Kombination mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT), sollte bei Verdacht oder auch bei nachgewiesenem Primärtumor zur Beurteilung der thorakalen Ausdehnung des Tumors durchgeführt werden. Unterstützend kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) oder ein transthorakaler Ultraschall verwendet werden, um eine mögliche Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe beurteilen zu können (10).

Die histologische Untersuchung bei klinischer oder bildgebender Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom ist Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung sowie die Abgrenzung des SCLC vom NSCLC. Außerdem erfolgt auf Basis der Histologie die präzise morphologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Eine Probennahme kann aus dem Primärtumor, Lymphknoten oder Metastasen erfolgen. Falls eine eindeutige Klärung über minimalinvasive Methoden nicht möglich ist, sollte eine chirurgische Biopsie durchgeführt werden.

Nach Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose eines primären Lungenkarzinoms und der Differenzierung des SCLC durch die Pathologie, ist eine Erfassung der Tumorausbreitung durch ein standardisiertes *Staging* mit nachfolgender Festlegung des Tumorstadiums als zwingend notwendig anzusehen. Für den Ausschluss einer Organmetastasierung werden weitere bildgebende Untersuchungen durchgeführt (z. B. CT oder MRT des Abdomens, MRT des Gehirns, Knochenszintigrafie). Sind keine Fernmetastasen vorhanden, wird das Ausmaß der intrathorakalen Tumorausbreitung festgestellt und die Stadieneinteilung vorgenommen. Hierzu finden weitere bildgebende Verfahren wie PET-CT und invasiv-explorative Untersuchungsmethoden wie endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA), vereinzelt Mediastinoskopie oder Thorakoskopie und Pleurapunktion Anwendung (1).

Einteilung der Krankheitsstadien

Die Erkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese Einteilung hilft, die Prognose der Patient:innen abzuschätzen sowie die Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse der Patient:innen festzulegen. Das SCLC wird auf der Grundlage verschiedener Klassifikationssysteme charakterisiert. Über viele Jahrzehnte wurde die von der *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG) entwickelte Unterteilung in *Limited* (LS) und *Extensive Stage* (ES) verwendet. Diese Einteilung 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. Ergänzend kann das LS abhängig von der Beteiligung mediastinaler Lymphknoten auch nochmal in ein VLS (*Very Limited Stage*, keine Beteiligung) und LS (mit Befall) unterteilt werden.

Tabelle 3-1: Klassifikation der VALG

Stadium	Beschreibung
<i>Limited Disease*</i>	Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis ^a
<i>Extensive Disease**</i>	Jede Ausbreitung über „ <i>Limited Disease</i> “ hinaus
*Auch als <i>Limited Stage</i> bezeichnet **Auch als <i>Extensive Stage</i> bezeichnet a: Supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguss werden von einigen Gruppen auch dem Stadium <i>Extensive Disease</i> zugerechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)	

Auch wenn die Einteilung in LS (bzw. VLS, LS) und ES in der Klinik in der Regel ausreicht und auch die meisten Studien auf dieser Einteilung aufbauen, empfehlen die Leitlinien zur Vereinheitlichung und aufgrund der besseren Abschätzung der Prognose die Verwendung der Klassifikation auf der Basis der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation, wie sie in der 8. Version der TNM-Klassifikation für den Lungenkrebs durch die *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) und die *Union for International Cancer*

Control (UICC) festgelegt und mit Datum 01. Januar 2017 implementiert wurde (1, 10, 19). Dieses *Staging* erlaubt eine einheitliche Definition der Tumorausbreitung für alle Lungenkarzinome, es wurde aber primär für NSCLC entwickelt und validiert. Da die derzeit aktuelle Leitlinie für SCLC noch die 8. Version der TNM-Klassifikation enthält, wird diese ausgeführt.

Die TNM-Klassifikation ist eine mehrdimensionale Einteilung, die unterschiedliche Schweregrade nach Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) sowie der Fernmetastasen (M) angibt (10).

Tabelle 3-2 zeigt die aktuell gültige Stadieneinteilung des SCLC nach UICC (8. Auflage).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des SCLC nach UICC (8. Auflage)

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a-b T2a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)			

Die nachfolgende Tabelle 3-3 führt die TNM- und die VALG-Klassifikation zusammen und zeigt, welchen TNM-Stadien die Einteilung in VLS, LS und ES entspricht.

Tabelle 3-3: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der VALG

Stadien der VALG	Zuordnung der TNM-Klassifikation
<i>Very Limited Stage</i>	T1-2 N0-1
<i>Limited Stage</i>	T3-4 und/oder N2-3
<i>Extensive Stage</i>	M1
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)	

Zielpopulation

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Erwachsene im nicht fortgeschrittenen Stadium des SCLC (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist (20).

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.

Therapieempfehlung und -ziele

Die Ausbreitung der Tumorerkrankung stellt für Patient:innen mit SCLC den wichtigsten Prognoseparameter dar. Des Weiteren sind auch der Allgemeinzustand, das Geschlecht, eventuelle Komorbiditäten und LDH prognostisch relevant (10). Für die Bestimmung der Therapieoptionen sind neben dem Krankheitsstadium auch das Alter der Patient:innen, der Allgemeinzustand und mögliche Komorbiditäten oder Vorerkrankungen von Bedeutung (1, 10).

Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich 60-70% der Patient:innen bereits im fortgeschrittenen metastasierten Stadium der Erkrankung (Stadium IV bzw. ES-SCLC). Diese Patient:innen werden palliativ mit der Kombination aus einer Platin/Etoposid-Chemotherapie und einer Immuntherapie behandelt (1, 10, 21). Für Patient:innen in den früheren, für dieses Anwendungsgebiet relevanten Stadien I-III, besteht ein kurativer Therapieanspruch und die Therapie erfolgt multimodal. Im frühen Stadium I/IIA (VLS-SCLC) sollte die Möglichkeit einer Operation mit einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie (vier Zyklen Cisplatin/Etoposid) gefolgt von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (*Prophylactic*

Cranial Irradiation, PCI) in Erwägung gezogen werden. Allerdings werden nur etwa 5% der Patient:innen in diesem Stadium diagnostiziert und von diesen sind auch nur 20% operabel bzw. willigen in eine Operation ein (1, 10, 22). Alternativ sollen die Patient:innen in den frühen Stadien analog zu den Patient:innen im lokal fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC) eine simultane Radiochemotherapie erhalten. Beim LS-SCLC wird aufgrund der Datenlage eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid empfohlen. Bei Kontraindikationen oder bei Unverträglichkeit kann alternativ auch Carboplatin verwendet werden (1, 10, 21). Eine auf 13 randomisierten und kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) basierende Meta-Analyse aus dem Jahr 1992 zeigte, dass eine zur Chemotherapie zusätzlich durchgeführte Radiotherapie die 3-Jahres-Überlebensrate um 5% erhöhte. Die eingeschlossenen Patient:innen der betrachteten Studien erhielten überwiegend Chemotherapieregime mit verschiedenen aktuell nicht mehr empfohlenen Komponenten und zudem wurde in der Mehrzahl der Studien eine sequentielle Radiotherapie durchgeführt (23). Aufgrund der besseren Daten zum Überleben wird mittlerweile die Durchführung einer simultanen Radiotherapie begleitend zur Chemotherapie empfohlen (1, 10, 21). Allerdings ist eine simultane Radiochemotherapie mit erhöhten Toxizitäten verbunden (10), sodass abhängig von den Nebenwirkungen und dem Allgemeinzustand der Patient:innen auch eine sequentielle Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden kann. Aufgrund der Verbesserungen im Bereich der Radiotherapie seit der Publikation der Meta-Analyse im Jahr 1992, ist davon auszugehen, dass sich, trotz der möglichen Nebenwirkungen, die damals beobachtete erhöhte 3-Jahres-Überlebensrate der Radiochemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie weiter verbessert hat. Die Patient:innen erhalten entweder eine konventionell fraktionierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60-66 Gy oder eine hyperfraktionierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 45 Gy (1, 10, 21). Um das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen zu reduzieren, sollen die Patient:innen mit Remission gemäß den Leitlinien nach Abschluss der Radiochemotherapie eine PCI erhalten. Die Gesamtdosis der PCI soll 25-30 Gy betragen (1, 10). Die Empfehlung zur PCI beruhen überwiegend auf älteren Studiendaten. Sowohl beim MRT-Monitoring, welches standardmäßig zur Überwachung von möglichen Hirnmetastasen herangezogen werden kann, als auch bei der Therapie einzelner Hirnmetastasen wurden in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht, sodass die PCI mit potenziell neurokognitiven Nebenwirkungen auch beim LS-SCLC zunehmend in Diskussion gerät (24). Die aktuell laufende MAVERICK-Studie, die sowohl LS-SCLC als auch ES-SCLC-Patient:innen einschließt, untersucht die alleinige Überwachung mittels MRT im Vergleich zu MRT in Kombination mit PCI. Ergebnisse dieser Studie werden für 2025 erwartet (25). Weitere therapeutische konsolidierende Maßnahmen standen bislang im Stadium I-III (LS-SCLC) nicht zu Verfügung.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Das SCLC ist durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz charakterisiert. Dies führt einerseits zu einer hohen Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Radiotherapie, andererseits zu einer frühen Disseminierung und hohen Rezidivraten (1). Dadurch ist das SCLC mit einer schlechten Prognose verbunden, wobei die Prognose stark vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig ist. Für Patient:innen mit einer zu diesem Zeitpunkt bereits fortgeschrittenen Erkrankung (ES-SCLC), lag das

Gesamtüberleben unter einer systemischen Chemotherapie, dem Therapiestandard für 20 Jahre, bei 9-12 Monaten mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 5-10%. Durch Ergänzung von Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Durvalumab konnte das Gesamtüberleben verbessert werden, sodass Patient:innen mit ES-SCLC erstmals ein Langzeitüberleben von drei Jahren erreicht haben (10).

Im frühen bzw. lokal fortgeschrittenen SCLC-Stadium I-III besteht zwar generell ein kurativer Anspruch, die 5-Jahres-Überlebensraten für Patient:innen im Stadium III liegen dennoch nur bei 10-35% (1, 10). Nur bei Patient:innen im Stadium I, die für eine Operation geeignet sind und in diese einwilligen, können 5-Jahres-Überlebensraten von 70% erreicht werden (1, 10). Obwohl beim LS also prinzipiell ein kurativer Therapieanspruch besteht, ist die Prognose der Patient:innen mit den zurzeit bestehenden Therapieoptionen unbefriedigend. Eine Erweiterung dieser Optionen in Verbindung mit einer Verbesserung der Überlebensprognose und des progressionsfreien Überlebens unter Wahrung der Lebensqualität ist somit dringend erforderlich.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Durvalumab

Mit der Zulassung von Durvalumab gibt es für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erstmals eine therapeutische Option, um nach Abschluss einer erfolgreichen platinbasierten Radiochemotherapie das mediane Überleben und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) zu verlängern. Die Wirksamkeit von Durvalumab bei SCLC konnte bereits 2020 mit der Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin oder Cisplatin für Patient:innen mit ES-SCLC eindrücklich belegt werden. Die Überlebensraten dieser Patient:innen haben sich seitdem deutlich verbessert und die Immunchemotherapie ist mittlerweile Standard bei der Behandlung von Patient:innen mit ES-SCLC (1, 10, 21). Die nun erfolgte Zulassung für Patient:innen mit LS-SCLC beruht auf Daten der ADRIATIC-Studie.

In der ADRIATIC-Studie zeigten sich für Durvalumab signifikante und patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität. Dies führte dazu, dass Durvalumab für Patient:innen im Stadium LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, auch bereits als neue Standardtherapie per Expertenkonsens in die aktuelle S3-Leitlinie aufgenommen wurde (10). 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 mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist. Das Sicherheitsprofil der seit 2018 in den verschiedensten Krebserkrankungen zugelassenen Therapie mit Durvalumab ist gut beschrieben und den behandelnden Onkologen vertraut, sodass eventuell auftretende Nebenwirkungen gut handhabbar sind.

Als erste neue relevante Therapieoption seit 30 Jahren erweitert Durvalumab die Behandlungsoptionen für Patient:innen mit LS-SCLC und ermöglicht den Betroffenen eine

Verlängerung der Überlebenszeit und des PFS sowie eine Verbesserung der patientenberichteten Morbidität bei guter gesundheitsbezogener Lebensqualität.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Zahlen für das SCLC vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Angaben zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt (ICD-10 C33 und C34). Die Basis dafür bilden Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sowie die Publikationen des RKI (2, 6).

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2020 erkrankten nach Angaben des RKI ca. 22.590 Frauen und 34.100 Männer an einem Lungenkarzinom, was einer rohen Erkrankungsrate von 53,6 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen und 83,1 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern entspricht (6).

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

Inzidenz	2019		2020		2021	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	23.720	35.890	22.590	34.100	*	
Rohe Erkrankungsrate ^a	56,3	87,5	53,6	83,1		
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	33,4	55,0	31,4	51,8		
Mittleres Erkrankungsalter ^c	69	70	69	70		
Mortalität	2019		2020		2021	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	16.999	27.882	17.066	27.751	17.413	27.225
Rohe Sterberate ^a	40,4	68	40,5	67,6	41,3	66,3
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,2	41,1	21,9	40,5	22,1	39,3
Mittleres Sterbealter ^c	72	72	72	72	71	72
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	41.300	55.500	57.500	77.300	72.400	101.300
Absolute Überlebensrate (2019 – 2020) ^d	23 (20-27)	17 (15-20)	15 (13-18)	10 (8-13)	(noch) nicht berichtet	
Relative Überlebensrate (2019 – 2020) ^d	25 (22-30)	19 (17-23)	19 (17-25)	14 (12-18)		
*In „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ (14. Ausgabe) gibt es keine Aussage zur Inzidenz für 2021.						
a: Je 100.000 Personen						
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebssbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatient:innen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (6)						

Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden gibt es in Bezug auf die Neuerkrankungen auch altersspezifische Unterschiede. So steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei die höchsten Werte in den Altersgruppen der 65- bis 79-Jährigen erreicht werden (siehe Tabelle 3-5). Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2020 bei Frauen bei 69 Jahren und bei Männern bei 70 Jahren (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2022 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren	0-19 ^a	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
Inzidenz 2022	24	14	37	57	161	387	707	2.173
Altersgruppe in Jahren	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	Gesamt
Inzidenz 2022	4.931	8.388	10.168	10.184	8.046	7.163	4.150	56.590
a: Diese Altersgruppe wurde aus den Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 gebildet. Eine separate Auswertung der Altersgruppe 18-19 war nicht möglich, der Anteil Minderjähriger ist jedoch sehr klein (<0,1%) und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)								

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms spiegelt sich in den Überlebensraten wider: Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland für Frauen bei 25%, für Männer bei 19%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 19% bzw. 14% (siehe Tabelle 3-4). Patient:innen mit einem für das vorliegende Dossier relevanten SCLC haben im Vergleich zu Patient:innen mit nicht-kleinzelligen Malignomen der Lunge eine deutlich schlechtere Prognose (1). So gibt das Tumorregister München (TRM) für Frauen mit SCLC ein relatives 5-Jahres-Überleben von 9,9% bzw. für Männer von 7,1% an. Das relative 10-Jahres-Überleben beträgt 7,1% (Frauen) bzw. 4,9% (Männer) (26).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

Die Prävalenz wird vom RKI als 5-Jahres-Prävalenz angegeben, definiert als die Zahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der vorangehenden fünf Jahre neu an Krebs erkrankt sind (6).

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

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

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	680	3.625	10.997	13.251	10.900	39.453
	Männer	681	3.782	13.653	18.948	16.965	54.029
	Gesamt	1.361	7.407	24.650	32.199	27.865	93.482
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)							

Vorausberechnung der Inzidenz

Als Basis für die Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wird die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2025 herangezogen. Auch für die Vorausberechnung der Zielpopulation in den Jahren 2026 bis 2030 wird eine Prognose der Inzidenz in diesen Jahren zugrunde gelegt. Daher wird im Folgenden eine Prognose der Inzidenz für die Jahre 2025 bis 2030 dargestellt.

Für die Berechnung wird zunächst die Entwicklung der Inzidenz (rohe Inzidenzrate und Fallzahlen) in den Jahren 2015 bis 2022 gemäß den Angaben in der Online-Datenbank des ZfKD betrachtet (Tabelle 3-7). Um die unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, wird die Inzidenz für Frauen und Männer separat angegeben.

Tabelle 3-7: Inzidenz des Lungenkarzinoms in den Jahren 2015-2022

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Inzidenz
2015	weiblich	51,9	21.526
	männlich	92,6	37.183
2016	weiblich	53,0	22.139
	männlich	90,1	36.591
2017	weiblich	53,1	22.223
	männlich	89,1	36.346
2018	weiblich	54,0	22.679
	männlich	88,5	36.182
2019	weiblich	57,0	23.979
	männlich	88,4	36.230
2020	weiblich	55,4	23.358
	männlich	85,0	34.873
2021	weiblich	57,6	24.258
	männlich	85,7	35.170
2022	weiblich	55,7	23.655
	männlich	79,7	32.922
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)			

Die Angaben in Tabelle 3-7 spiegeln den bekannten kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz des Lungenkarzinoms bei Frauen sowie eine Abnahme der Inzidenz bei Männern wider. Da davon ausgegangen wird, dass sich dieser Trend weiter fortsetzt, werden die erwarteten Inzidenzraten für die Jahre 2025-2030 mittels linearer Regression bestimmt. Dabei handelt es sich um eine vereinfachende Schätzung, weshalb eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Dafür wurden folgende Regressionsgleichungen ermittelt, wobei x für das Jahr und y für die rohe Inzidenzrate steht:

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Frauen): } y = 0,7083x - 1.375,1 \quad (R^2 = 0,7274)$$

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Männer): } y = -1,4845x + 3.083,9 \quad (R^2 = 0,8621)$$

Die Gleichungen zeigen ein hohes Bestimmtheitsmaß (R^2). Mithilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2025 bis 2030 die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Inzidenzraten berechnet.

Um die Fallzahlen zur Inzidenz für die Jahre 2025 bis 2030 zu berechnen, wurden die jeweiligen rohen Raten mit der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6) (27) multipliziert. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl

Jahre	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
2025	weiblich	43.043	59,2	25.485
	männlich	41.646	77,8	32.395
	gesamt	84.689	-	57.880
a: Vom Statistischen Bundesamt vorausberechnete Bevölkerungszahlen, Variante G1-L2-W2 (Variante 6): G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau L2: Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/Mädchen 88,2 Jahre W2: Langfristiger Wanderungssaldo 250.000 Personen/Jahr b: Fallzahl je 100.000 Personen. c: Selbst berechnete Werte; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 27)				

Für das Jahr 2025 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 57.880 Neuerkrankungen, die bis zum Jahr 2030 auf 56.435 sinkt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	669-1.843	588-1.620
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

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 (20). Für Deutschland liegen bundesweite epidemiologische Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität nur für das Lungenkarzinom im Allgemeinen (ICD-10 C33 und C34) vor, nicht jedoch zum SCLC im Speziellen. Die für die Therapie mit Durvalumab infrage kommende Zielpopulation wird daher im Folgenden basierend auf Angaben zum Lungenkarzinom im Allgemeinen abgeleitet und schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 1). Bei selbst berechneten Anteilswerten werden jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Zahlen dargestellt, aber der exakte Wert jeweils für die weiteren Rechenschritte verwendet. Patient:innenzahlen werden auf ganze Zahlen gerundet dargestellt; dabei wird regelhaft kaufmännisch auf- und abgerundet. Sämtliche Rechenschritte werden mit den exakten Werten durchgeführt, wodurch sich Rundungsfehler während der Herleitungsschritte vermeiden lassen. Die detaillierten Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an (GKV-)Patient:innen in der

Zielpopulation und die exakten Patient:innenzahlen lassen sich dem beigefügten Excel-Modell entnehmen (28).

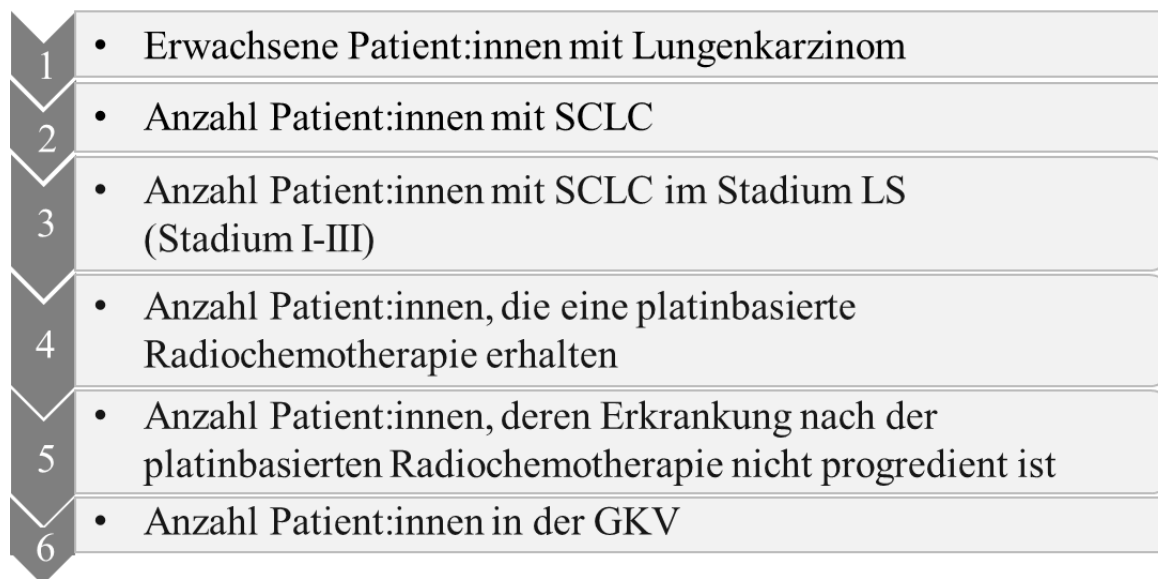


Abbildung 1: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1. Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom

Für die Berechnung der Zielpopulation wird die im Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz für das Lungenkarzinom für das Jahr 2025 von 57.880 Neuerkrankungen herangezogen. Somit umfasst die Ausgangspopulation für die weiteren Berechnungen **57.880** Patient:innen.

Die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des Lungenkarzinoms umfasst nicht nur erwachsene, sondern auch minderjährige Patient:innen. Eine Datenbankabfrage des ZfKD enthält zwar altersgruppenspezifische Angaben zur Inzidenz, allerdings erlaubt die vorgegebene Gruppeneinteilung (0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 Jahre) nur die Berechnung des Anteils der 0-19-Jährigen, nicht der Minderjährigen alleine (0-17 Jahre). Der Anteil der 0-19-Jährigen ist mit <0,1% für das Jahr 2022 jedoch sehr gering (siehe Tabelle 3-5) und wird in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt.

2. Anzahl Patient:innen mit SCLC

Der Anteil der Patient:innen mit SCLC an Patient:innen mit Lungenkarzinom wird zum einen mittels zweier großer Registeranalysen bestimmt, dem TRM und dem Register der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Den Angaben des TRM zufolge beläuft sich der Anteil des SCLC auf 17,20% (4). Bestätigt wird diese Angabe durch die Registeranalyse der ADT, die die umfassendste Auswertung deutscher klinischer Krebsregister mit Daten von 27 klinischen Registern aus 14 Bundesländern (Stand: Februar 2020) repräsentiert. Die Auswertung für die Jahre 2000-2018 enthält 218.907 Patient:innen mit Lungenkarzinom, von denen sich 38.180 Patient:innen dem SCLC zuordnen lassen. Dies entspricht einem Anteil von 17,40% (29).

Weiterhin kann der Anteil der Patient:innen mit SCLC an Patient:innen mit einem Lungenkarzinom anhand von Daten aus dem Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) "Prüfung zur Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Population" bestimmt werden (3). Untersuchungen zur Histologie der erfassten Fälle der Inzidenz des Lungenkarzinoms von 2009-2014 ergaben 192.493 Fälle mit NSCLC, 43.043 Fälle mit SCLC und 26.171 Fälle, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten (3). Bezogen auf die Gesamtzahl der eindeutig klassifizierten Fälle, ergibt sich für Patient:innen mit SCLC ein Anteil von 18,27%. Die nicht eindeutig zugeordneten Fälle werden in der Herleitung nicht berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese zu einem großen Anteil dem NSCLC zuzuordnen sind.

Zieht man die Angaben aus dem TRM und aus dem Bericht des IQWiG heran, ergibt sich somit eine Spanne von **17,20%-18,27%** an Lungenkarzinompatient:innen, die dem SCLC zugeordnet werden können. Diese Zahl wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl von 57.880 Patient:innen mit einem Lungenkarzinom, ergibt sich eine Spanne von **9.955-10.577** Patient:innen, die im Jahr 2025 neu an SCLC erkrankt sind.

3. Anzahl Patient:innen mit Stadium LS (Stadium I-III)

Durvalumab ist zugelassen für die Behandlung des SCLC im Stadium LS. Bei der Herleitung der Zielpopulation wird der Einteilung der nationalen Therapie-Leitlinien gefolgt und es werden Patient:innen im UICC-Stadium I-III betrachtet. Auswertungen des TRM von 4.072 Patient:innen weisen einen Anteil der Patient:innen im Stadium I-III von 24,30% aus (4).

Des Weiteren wurde der Anteil der Patient:innen mit LS-SCLC in Bezug auf alle Patient:innen mit Lungenkarzinom den Angaben einer repräsentativen Registerstudie der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) entnommen. Diese Analyse beruht auf Daten aus 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und erfasste 132.612 Patient:innen, die im Zeitraum von 2002-2010 die Diagnose Lungenkarzinom erhielten, davon wiesen 24.890 Patient:innen (17.150 Männer und 7.740 Frauen) ein SCLC auf und 3.943 Patient:innen ein LS-SCLC (Stadium I-III) (2.675 Männer und 1.268 Frauen). Bei 11.104 Patient:innen (7.466 Männer und 3.638 Frauen) war das Stadium unbekannt (30). Werden Patient:innen mit unbekanntem/undefiniertem Stadium ausgeschlossen, so ergeben sich insgesamt 13.786 Patient:innen mit SCLC (24.890 gesamt abzüglich 11.104 Patient:innen mit unbekanntem Stadium; 9.684 Männer und 4.102 Frauen), davon 3.943 Patient:innen im Stadium LS-SCLC. Dies sind 27,62% der Männer und 30,91% der Frauen im Stadium LS, im Schnitt also 29,27%.

Alternativ zu den GEKID-Daten kann eine Analyse der ADT aus dem Jahr 2016 herangezogen werden. Die Auswertungen der ADT zum Lungenkarzinom basieren auf Informationen von 31 klinischen Registern aus 11 Bundesländern (Stand: Februar 2016)¹ und mehr als

¹ Aktuellste Ausgabe, in der die Stadienverteilung beim SCLC aufgelistet ist.

210.000 Datensätzen aus den Jahren 2000-2014. Die Auswertung erfasste insgesamt 32.801 Patient:innen mit SCLC, davon 22.811 Männer und 9.990 Frauen. Davon wiesen insgesamt 7.455 Patient:innen ein LS-SCLC (Stadium I-III) auf (31). Bei Ausschluss der Patient:innen mit unbekanntem/undefiniertem Stadium und somit ausgehend von insgesamt 26.906 Patient:innen (18.845 Männer und 8.061 Frauen) mit SCLC (32.801 Patient:innen gesamt abzüglich 5.895 Patient:innen mit unbekanntem/undefiniertem Stadium), liegt der Anteilswert von Patient:innen mit LS-SCLC bei 27,71%.

Im Folgenden wird anhand der Angaben aus dem TRM und der Registerstudie des GEKID von einer Spanne von **24,30%-29,27%** ausgegangen. Dies entspricht auch den Angaben in der S3-Leitlinie, die aussagt, dass sich 60-70% aller Patient:innen mit neu diagnostiziertem SCLC zum Diagnosezeitpunkt im Stadium IV (ES) befinden (10); somit befinden sich im Umkehrschluss 30%-40% der Patient:innen mit neu diagnostiziertem SCLC im Stadium I-III. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) gibt an, dass sich etwa ein Drittel der Patient:innen mit SCLC bei Erstdiagnose im Stadium LS befindet (1). Der aus Daten des ADT (31) ermittelte durchschnittliche Anteilswert von 27,71% wird ebenfalls von dieser Spanne umfasst.

Bezogen auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl an 9.955-10.577 Patient:innen mit SCLC ergeben sich als Ober- und Untergrenze **2.419-3.096** Patient:innen mit LS-SCLC.

4. Anzahl Patient:innen, die eine platinbasierte Radiochemotherapie erhalten

Patient:innen, die eine Radiochemotherapie erhalten

Für die Berechnung der Anzahl der Patient:innen, die eine platinbasierte Radiochemotherapie erhalten, wird in mehreren Schritten vorgegangen. Zunächst wird der Anteil der Patient:innen, die eine Radiochemotherapie beginnen, ermittelt. Hierfür wird auf Auswertungen des *Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients* (CRISP) Satellit SCLC zurückgegriffen. Hierbei handelt es sich um eine nationale, nicht-interventionelle Registerstudie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), in die zum 28. Februar 2023 744 Patient:innen eingeschlossen waren (32). Im Zeitraum von 2019-2021 wurde die initiale Therapie von insgesamt 226 Patient:innen mit einem SCLC im Stadium I-III ausgewertet. 119 Patient:innen erhielten eine Radiochemotherapie, dies entspricht einem Anteil von 52,70% (32).

Ähnliche Anteilswerte finden sich beim TRM (Stand: 2021) (4): Von 908 Patient:innen, die sich im Stadium I-III befinden, haben 502 Patient:innen eine Radiochemotherapie erhalten. Dies entspricht einem Anteilswert von 55,29%.

Daten von 231 Patient:innen mit LS-SCLC, die im Rahmen einer europäischen, retrospektiven Kohortenstudie hinsichtlich ihrer Erstlinientherapie ausgewertet wurden, zeigen, dass 76,20% der Patient:innen mit LS-SCLC initial eine Radiochemotherapie erhielten (33).

Ähnliche Daten finden sich in einer Erhebung aus dem Versorgungsalltag: In einer retrospektiven Analyse wurden 541 Patient:innen, die zwischen 2010 und 2019 die

Erstdiagnose LS-SCLC erhielten, identifiziert. Von diesen Patient:innen bekamen 395 Patient:innen eine Radiochemotherapie, dies entspricht einem Anteilswert von 73,01% (34).

Anhand der Angaben aus dem CRISP und der europäischen retrospektiven Kohortenstudie wird somit von einer Spanne von **52,70%-76,20%** an Patient:innen ausgegangen, die eine Radiochemotherapie erhalten.

Bezogen auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl an 2.419-3.096 Patient:innen mit LS-SCLC ergeben sich als Ober- und Untergrenze **1.275-2.359** Patient:innen mit LS-SCLC, die eine Radiochemotherapie erhalten.

Patient:innen, die eine Radiochemotherapie abschließen

Im nächsten Schritt werden die Patient:innen ermittelt, die die Radiochemotherapie abschließen. Hierfür werden Daten aus dem Versorgungsalltag herangezogen, die zeigen, dass von insgesamt 395 Patient:innen, die eine Radiochemotherapie erhalten haben, 336 Patient:innen diese tatsächlich abschließen, dies entspricht 85,10% der Patient:innen (34).

Weiterhin können Ergebnisse der STIMULI-Studie herangezogen werden. Diese Studie untersuchte die Konsolidierung von Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Beobachtung bei Patient:innen mit LS-SCLC nach einer simultanen Chemotherapie und thorakalen Radiotherapie, gefolgt von einer PCI (35). Von 222 Patient:innen, die in die Studie eingeschlossen wurden und eine Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie erhielten, haben 190 Patient:innen die Therapie abgeschlossen (siehe *Supplementary Table S2A* (35)). Dies entspricht einem Anteil von 85,59%.

Somit wird anhand der Daten aus dem Versorgungsalltag und der STIMULI-Studie von **85,10%-85,59%** an Patient:innen ausgegangen, die die Radiochemotherapie abschließen.

Bezogen auf die Anzahl an 1.275-2.359 Patient:innen mit LS-SCLC, die eine Radiochemotherapie erhalten, ergeben sich als Ober- und Untergrenze **1.085-2.019** Patient:innen mit LS-SCLC, die eine Radiochemotherapie abschließen.

Patient:innen mit platinbasierter Chemotherapie

Um Aussagen darüber treffen zu können, bei wie vielen Patient:innen die Chemotherapie eine Platin-Komponente einschließt, werden Daten aus dem CRISP herangezogen (32). In den Jahren 2019-2021 erhielten von 187 Patient:innen im Stadium III 151 Patient:innen eine platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin+Etoposid, Cisplatin+Etoposid bzw. Carboplatin+Cisplatin+Etoposid), dies entspricht einem Anteilswert von 80,75%. Diese Zahl ist aus mehreren Gründen mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen sind Patient:innen im Stadium I+II nicht einberechnet; es wird aber angenommen, dass ein ähnlicher Anteil an Patient:innen im Stadium I+II ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie erhält. Zum anderen wird aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich, ob diese Patient:innen eine Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie erhalten haben. Weiterhin wurden Patient:innen, die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper

Atezolizumab erhalten haben (23 Patient:innen), nicht in der Berechnung berücksichtigt, da Atezolizumab nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium zugelassen ist (36). Unter Einbezug dieser Patient:innen in die Berechnung, würden ca. 93% der Patient:innen eine platinbasierte Chemotherapie erhalten.

Daten aus dem Versorgungsalltag von 182 Patient:innen mit LS-SCLC, die im Zeitraum 1998-2012 eine Radiochemotherapie erhielten, zeigen einen Anteil von 89,00% an Patient:innen, die eine platinbasierte Radiochemotherapie erhielten (37).

Eine weitere Quelle aus dem Versorgungsalltag gibt einen Anteil von 92,40% an Patient:innen mit einer platinbasierten Chemotherapie an (365 von 395 Patient:innen, die eine Radiochemotherapie erhielten) (34).

Somit wird – anhand der Daten aus dem CRISP und den Daten aus dem Versorgungsalltag – von einer Spanne von **80,75%-92,40%** an Patient:innen ausgegangen, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten.

Unter der Annahme, dass der Anteilswert der platinbasierten Chemotherapie auch auf eine Radiochemotherapie übertragen werden kann, ergeben sich – bezogen auf die ermittelte Anzahl an 1.085-2.019 Patient:innen, die eine Radiochemotherapie abschließen – als Ober- und Untergrenze **876-1.865** Patient:innen mit LS-SCLC und einer abgeschlossenen platinbasierten Radiochemotherapie.

5. Anzahl Patient:innen, deren Erkrankung nach der platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist

Für die Berechnung des Anteils an Patient:innen mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach der platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, werden Ergebnisse der STIMULI-Studie herangezogen (35). In dieser Studie haben insgesamt 190 Patient:innen die Radiochemotherapie beendet, 145 Patient:innen zeigten kein Fortschreiten der Erkrankung (siehe *Supplementary Table S2A* (35)). Entsprechend ergibt sich ein Anteil von 76,32% an Patient:innen, deren Erkrankung nach einer simultanen Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Weiterhin werden Daten aus dem Versorgungsalltag herangezogen (34). Von 336 Patient:innen, die eine Radiochemotherapie abgeschlossen haben, wiesen 332 Patient:innen eine komplette Remission, eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung auf (34), d. h. bei 98,81% der Patient:innen ist die Erkrankung nicht progredient.

Basierend auf den Daten der STIMULI-Studie und den Daten aus dem Versorgungsalltag wird somit von einer Spanne von **76,32%-98,81%** an Patient:innen, deren Erkrankung nach der Radiochemotherapie nicht progredient ist, ausgegangen.

Bezogen auf die in Schritt 4 ermittelte Anzahl an 876-1.865 Patient:innen mit LS-SCLC, die eine platinbasierte Radiochemotherapie erhalten und abschließen, ergeben sich als Unter- und

Obergrenze **669-1.843** Patient:innen mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer abgeschlossenen platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

6. Anzahl Patient:innen in der GKV

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils gesetzlich Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter beträgt für April 2025 74.477.036 Versicherte (38). Auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 beträgt die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2024 84.746.132 Einwohner:innen (39). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von **87,88%** errechnen.

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-10 schrittweise die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Zielpopulation ergibt sich eine geschätzte Zahl von 588-1.620 GKV-Patient:innen (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet

Population	Anteil in %		Anzahl Patient:innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Anzahl Patient:innen mit Lungenkarzinom	-	-	57.880		Tabelle 3-8 vorliegendes Modul 3 A (2, 28)
Schritt 2: Anzahl Patient:innen mit SCLC	17,20%	18,27%	9.955	10.577	(4) Tabelle 26, Seite 45 (3) Tabelle 6, Seite 45
Schritt 3: Anzahl Patient:innen mit Stadium LS (Stadium I-III)	24,30%	29,27%	2.419	3.096	(4) Tabelle 38b, Seite 59 (30) Tabelle 2, Seite 530

Population	Anteil in %		Anzahl Patient:innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 4: Anzahl Patient:innen, die eine platinbasierte Radiochemotherapie erhalten					
• Patient:innen, die eine Radiochemotherapie erhalten	52,70%	76,20%	1.275	2.359	(32) Tabelle 5, Seite 11 (33) Tabelle 2, Seite 6
• Patient:innen, die eine Radiochemotherapie abschließen	85,10%	85,59%	1.085	2.019	(34) Table 1, Seite 5 (35) <i>Supplementary Table S2A</i>
• Patient:innen mit platinbasierter Chemotherapie	80,75%	92,40%	876	1.865	(32) Tabelle 18, Seite 23 (34) Table 1, Seite 5
Schritt 5: Anzahl Patient:innen, deren Erkrankung nach der platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	76,32%	98,81%	669	1.843	(35) <i>Supplementary Table S2A</i> (34) Table 1, Seite 5
Schritt 6: Anzahl Patient:innen in der GKV	87,88%		588	1.620	(38) Seite 27; Stand: April 2025 (39): Stand: 30.09.2024
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Einordnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation in bisherige Beschlüsse zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet

In der Indikation SCLC liegen zurzeit Verfahren für die Wirkstoffe Atezolizumab und Durvalumab mit den Vorgangsnummern 2019-10-15-D-491 und 2020-10-01-D-589 vor, beide im Anwendungsgebiet ES-SCLC (40, 41). In diesen Nutzenbewertungen wurde im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation auch der Anteil an Patient:innen mit LS-SCLC bestimmt. Es wurden 2.735 (42) bzw. 1.928-3.023 Patient:innen (43) mit LS-SCLC ermittelt. Im Verfahren zu Durvalumab wurden nach einer Korrektur der Berechnung 3.518-4.636 Patient:innen mit LS-SCLC geschätzt (44).

Im vorliegenden Dossier wurden 2.419-3.096 Patient:innen mit einem LS-SCLC hergeleitet. Damit ist die Untergrenze der Patient:innenzahl im vorliegenden Dossier niedriger als im Verfahren zu Atezolizumab und höher im Vergleich zum früheren Verfahren zu Durvalumab, während die Obergrenze im vorliegenden Dossier höher als in den beiden anderen Verfahren ausfällt, wenn auch nur geringfügig im Vergleich zum früheren Verfahren zu Durvalumab. Insgesamt liegen jedoch die im vorliegenden Dossier ermittelten Zahlen der Patient:innen mit LS-SCLC im Bereich der anderen beiden Verfahren. Die Gründe für die Unterschiede werden nachfolgend erläutert.

Die damals ermittelten Zahlen der Patient:innen mit LS-SCLC ergeben sich zum einen aus einer etwas höher prognostizierten Inzidenz für Patient:innen mit Lungenkarzinom (59.800 bzw. 62.026 Patient:innen) und zum anderen aus einem abweichenden Anteilswert von Patient:innen mit SCLC (15,8%-17,2% bzw. 16,3%-16,5%, dies sind 9.767 bzw. 10.110-10.234 Patient:innen). Der Anteil der Patient:innen mit LS-SCLC wurde auf 26,9%-29,5% bzw. 34,8%-45,3% geschätzt, sodass insgesamt 2.735 bzw. 1.928-3.023 Patient:innen mit LS-SCLC geschätzt wurden (42, 43).

Im vorliegenden Modul 3 A wurde für das Jahr 2025 eine etwas niedrigere Inzidenz an Patient:innen mit einem Lungenkarzinom angenommen (57.880 Patient:innen), was durch die leichte Abnahme der Inzidenz des Lungenkarzinoms bei den Männern in den letzten Jahren begründet ist. Wie aktuellere Daten des TRM und des IQWiG zeigen, ist der Anteilswert der Patient:innen mit einem SCLC im vorliegenden Dossier mit 17,20%-18,27% etwas höher als in den Verfahren zu Atezolizumab und Durvalumab, sodass im vorliegenden Dossier 9.955-10.577 Patient:innen mit einem SCLC ermittelt wurden. Der Anteil an Patient:innen mit einem LS-SCLC wurde im vorliegenden Dossier auf 24,3%-29,3% geschätzt, wobei der Wert hinsichtlich der Untergrenze auf neueren Daten aus dem TRM beruht, sodass insgesamt von 2.419-3.096 Patient:innen mit einem LS-SCLC ausgegangen wird.

Eine weitere Einordnung der Zielpopulation ist nicht möglich, da es bisher kein Nutzenbewertungsverfahren zur Behandlung von Patient:innen mit LS-SCLC gibt, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wird als Basis die in Abschnitt 3.2.3 vorausberechnete Inzidenz für die Jahre 2026-2030 verwendet. Auf diese Ausgangswerte werden jeweils die gleichen Ableitungsschritte und Anteilswerte angewendet wie für die Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2025 beschrieben (28). Die resultierenden Werte können Tabelle 3-11 entnommen werden. Es wird eine leichte Abnahme der Patient:innenzahlen bis zum Jahr 2030 prognostiziert.

Tabelle 3-11: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Jahre	Inzidenz	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
2026	57.626	585-1.613
2027	57.353	582-1.605
2028	57.064	579-1.597
2029	56.757	576-1.588
2030	56.435	573-1.579
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, 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 Patienten in der GKV
Durvalumab	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	588-1.620
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 Patient:innengruppen.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind den Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Zur Darstellung von Inzidenz und Prävalenz wurden Daten des ZfKD verwendet. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde sowohl auf Quellen zurückgegriffen, die bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und akzeptiert wurden, als auch auf neuere Quellen, die mittels einer orientierenden Recherche gefunden wurden. Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes entnommen.

Folgende Quellen wurden außerdem verwendet:

CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) (32)**Methodik***Ziel und Design*

Obwohl Lungenkrebs eine der häufigsten Diagnosen in Deutschland ist, gibt es nur wenige Daten aus der Routinepraxis. Das Ziel von CRISP ist die Auswertung von Daten zu Patient:innen mit NSCLC oder SCLC in Deutschland (z. B. zur Diagnose der Erkrankung, zu Biomarker-Tests, zur Behandlung der Erkrankung und zum Krankheitsverlauf). Kenntnisse über die Behandlungsrealität, z. B. Charakteristika, Diagnostik, Behandlungsdetails und Ergebnisse von nicht ausgewählten Patient:innen in der realen Welt, sind entscheidend, um die Qualität der Versorgung von Patient:innen mit Lungenkarzinom zu bewerten und zu verbessern.

CRISP ist eine offene, nicht-interventionelle, prospektive, multizentrische klinische Forschungsplattform zu NSCLC und SCLC. Die teilnehmenden Einrichtungen haben keine Vorgaben zur Durchführung der Diagnostik oder wie die Patient:innen zu behandeln sind. Die Ärztinnen und Ärzte des Projekts entscheiden selbständig, welche Behandlungen, Dosierungen und Begleitmedikationen, welche Methoden der Nachsorge oder welche anderen therapeutischen oder diagnostischen Methoden sie anwenden. In mehr als 190 Studienzentren in Deutschland (zertifizierte Lungenkrebszentren, Krebszentren, Kliniken, medizinische Versorgungszentren und onkologischen Praxen) wurden Patient:innen mit SCLC, die im Stadium I bis IV diagnostiziert wurden und die ihre erste Behandlung in kurativer oder palliativer Absicht bzw. BSC erhalten, rekrutiert. CRISP wurde von einer unabhängigen Ethikkommission geprüft und ist bei Clinicaltrials.gov unter der Studiennummer NCT02622581 registriert.

Patient:innen

Der im vorliegenden Dossier verwendete Interimsbericht umfasst Daten von 744 Patient:innen aus der Gesamtstichprobe von 815 Patient:innen, die bis zum 28. Februar 2023 an 111 deutschen Zentren rekrutiert und als geeignet angesehen wurden (siehe Abbildung 2).

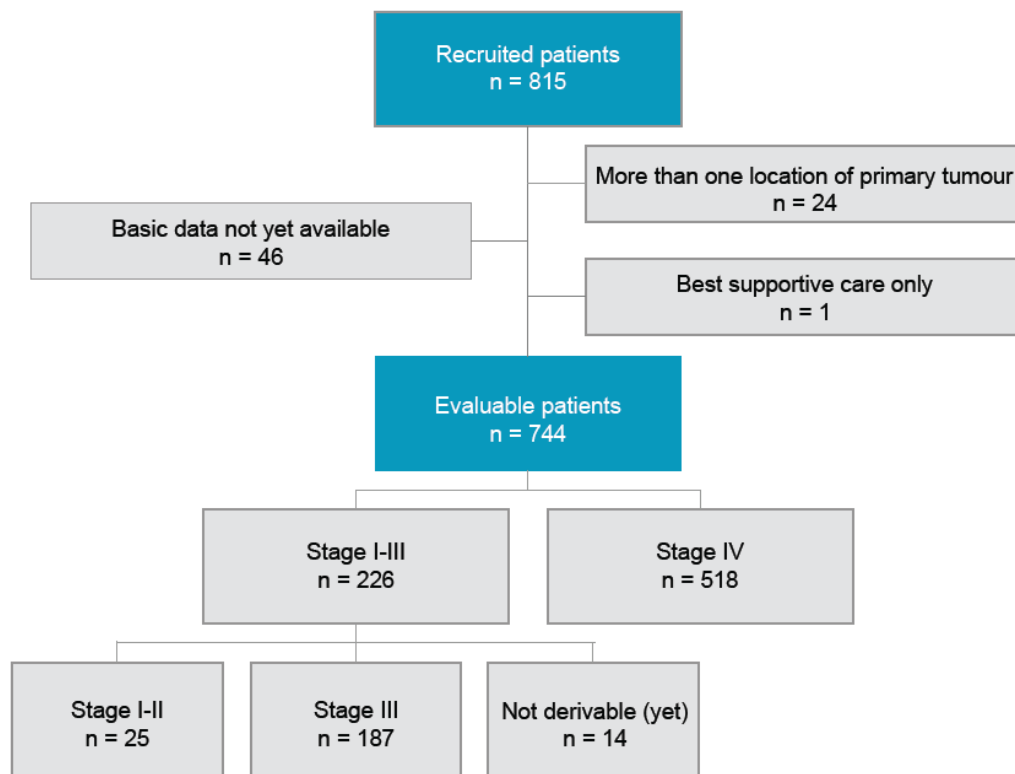


Abbildung 2: Flowchart der Patient:innen der CRISP

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Einschlusskriterien

Patient:innen, die alle folgenden Kriterien erfüllen, kommen für das SCLC-Projekt infrage:

- Bestätigtes SCLC
- Systemische (Chemo-)Therapie und/oder Strahlentherapie und/oder Operation oder BSC
- Einverständniserklärung bis spätestens vier Wochen nach Beginn der ersten Anti-Tumor-Behandlung oder spätestens vier Wochen nach der Diagnose bei Patient:innen, die BSC erhalten
- Alter ≥ 18 Jahre
- Fähigkeit und Bereitschaft, die schriftliche Einwilligung zu verstehen, die schriftliche Einwilligung zu unterschreiben und die Fragebögen zur Bewertung der Ergebnisse auszufüllen

Ausschlusskriterien

Es gibt keine Ausschlusskriterien.

Es werden die Daten aller Patient:innen einbezogen, bei denen mindestens das Geburtsjahr, das Geschlecht und die Daten zur Erstbehandlung (Operation und Datum, oder

Radio(chemo)therapie Typ und Datum, oder systemische Therapie Substanzen und Datum) zum Zeitpunkt des Datenbankschnittes am 28. Februar dokumentiert sind.

Erhebung und Dokumentation der Daten

Daten zu demografischen und zu klinischen (Tumor-)Merkmale der Patient:innen, Tumorcharakteristika sowie diagnostische Maßnahmen und Biomarker-Tests werden bei der Aufnahme dokumentiert. Die Patient:innen werden nach Wahl des Arztes behandelt, basierend auf den individuellen Bedürfnissen und Zeitplänen der Patient:innen. Während der Nachbeobachtungszeit erfolgt mindestens alle drei Monate eine Aktualisierung der Daten zu zusätzlichen molekularen Tests, allen Behandlungen sowie dem Krankheitsverlauf einschließlich möglicher palliativer Behandlungen. Alle Daten werden aus den Patientenakten, Arztbriefen und vergleichbaren Informationsträgern in das *electronic Case Report Form* (eCRF) transferiert.

Qualitätssicherung

Im eCRF ist eine Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfung implementiert. Darüber hinaus werden Schlüsselparameter regelmäßig durch das Datenmanagement überprüft und die Studienorte kontaktiert, falls erforderlich.

Patient-Reported Outcome (PRO)

Um einen Einblick in die Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL) zu erhalten, werden die Patient:innen gebeten, PRO-Fragebögen zum Zeitpunkt der Rekrutierung auszufüllen, danach alle zwei Monate bis zum zwölften Monat und schließlich alle drei Monate für maximal drei Jahre.

Die PRO werden anhand der folgenden Fragebögen bewertet:

(1) Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient:innen mit Lungenkrebs:

- *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) und *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung* (FACT-L, ein auf dem FACT-G basierender Fragebogen für Patient:innen mit Lungenkrebs)

(2) Ängste und Depressionen:

- *Patient Health Questionnaire-4* (PHQ-4) für Depressionen und Angst

Interimberichte

Einmal pro Jahr werden Zwischenanalysen durchgeführt, wie im Analyseplan des Registers angegeben. Der Stichtag für den Datenbankschnitt ist jeweils der 28. Februar. Die Analysen sind hauptsächlich deskriptiv. Im Laufe des Projekts werden verschiedene Aspekte der Daten analysiert, und Subgruppen- und explorative Analysen durchgeführt. Diese Analysen können auch multivariate logistische oder Cox-Regressionsmodelle umfassen. Vor jeder Zwischenanalyse wird der Analyseplan des Registers an die aktuellen Forschungsfragen angepasst und Analysen und Tests werden vordefiniert. Einige Fragen, wie zum

Krankheitsverlauf, Einzelheiten zu sequentiellen Behandlungen und Ergebnisdaten, erfordern eine bestimmte Nachbeobachtungszeit.

Statistische Software

Die statistischen Analysen für diesen Bericht wurden mit der *Statistical Analysis System (SAS)*-Software, Version 9.4 erstellt.

Fehlende Daten

Es gibt keine Imputation für fehlende Daten in den eCRF. Fehlende Daten sind bei Zwischenanalysen zu erwarten, da Informationen zu einigen Variablen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht zur Verfügung stehen.

Sofern nicht abweichend angegeben, werden Dateneinträge in Freitextfeldern während der Zwischenanalyse nicht kodiert, sondern als zusammengefasste Kategorie „Sonstiges“ dargestellt. Sie werden als Auflistungen in der abschließenden Analyse des Projekts dargestellt.

Übertragbarkeit der Auswertung der Studie

Die Datenerhebung im Rahmen von CRISP unterliegt einem hohen Qualitätsstandard. Die erhobenen Daten werden als verlässlich eingestuft. Eine gute Übertragbarkeit der Daten auf die Patient:innen der Zielpopulation ist gegeben, da die Daten aus dem deutschen Versorgungskontext stammen.

Retrospective Cohort Analysis On The Treatment Reality Of LS-SCLC (34)

Allgemeines

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurde untersucht, welche Erstlinientherapien bei Patient:innen mit LS-SCLC, die zwischen 2010 und 2019 in der Thoraxklinik Heidelberg behandelt wurden, eingesetzt wurden. Hierbei wurde der Nutzen und die Nebenwirkungen der jeweiligen Therapien in einer nicht vorselektierten Population an Patient:innen analysiert. Im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen eine sorgfältig ausgewählte Population mit einem guten Allgemeinzustand und normalen Laborwerten untersucht wird, handelt es sich in dieser retrospektiven Studie um eine Population, die repräsentativ für Patient:innen in der realen Welt ist.

Analysenziele und Endpunkte

Hauptziel dieser Analyse war es, die Erstlinientherapie bei Patient:innen mit LS-SCLC zu charakterisieren. Daher wurden die Art der Therapielinie, das Tumorsprechen und die Überlebensdaten dokumentiert. Außerdem wurden die Radiotherapieverfahren erfasst, um einen umfassenden Überblick über die Therapie des LS-SCLC zu erhalten und die simultane mit der sequentiellen Radiochemotherapie zu vergleichen. Es wurde untersucht, ob die in den Therapieleitlinien empfohlene Zyklenzahl eingehalten werden konnte und in welchem Umfang und aus welchen Gründen Therapieabbrüche und Dosisreduktionen notwendig waren. Auch das Ansprechen auf die Therapie und Folgetherapien wie PCI wurden erfasst. Weiterhin wurde der zeitliche Verlauf der Entwicklung von Hirnmetastasen dokumentiert sowie Toxizitäten und Nebenwirkungen der Radiochemotherapie erfasst.

Primäre Endpunkte:

- Verteilung der Erstlinientherapien (z. B. Operation plus adjuvante Chemotherapie/Chemoradiotherapie/nur Chemotherapie/nur Strahlentherapie) bei LS-SCLC-Patient:innen
- Medianes Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und medianes PFS

Sekundäre Endpunkte:

- Alter, Geschlecht, Leistungsstatus anhand Kriterien der *European Cooperative Oncology Group* (ECOG), Raucherstatus und andere Patient:innenmerkmale zum Zeitpunkt der Diagnose
- Tumorstadium bei der Erstdiagnose
- Komorbiditäten, paraneoplastische Syndrome, Autoimmunerkrankungen, aktive Infektionen, insbesondere als potenzielle Kontraindikationen für bestimmte therapeutische Optionen, wie Cisplatin und gleichzeitige Radiochemotherapie oder Durvalumab
- Ansprechen auf die Radiochemotherapie, bewertet nach den *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien
- Erfolgreicher Abschluss der Erstlinien-Radiochemotherapie sowie Gründe für den Abbruch oder die Unterbrechung
- Rezidivmuster bei gleichzeitiger vs. sequenzieller Radiochemotherapie
- Behandlungsabbrüche und deren Ursachen (systemische Therapie und/oder Strahlentherapie)
- Durchführung von PCI und anschließende Entwicklung von Hirnmetastasen
- Nebenwirkungen der Radiotherapie sowie persistierende relevante unerwünschte Ereignisse nach Radiochemotherapie

Einschlusskriterien

- Es wurden alle erwachsenen Patient:innen mit histologisch gesichertem LS-SCLC eingeschlossen, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 eine Erstlinientherapie begonnen haben und primär in der Thoraxklinik Heidelberg behandelt wurden.

Ausschlusskriterien

- Patient:innen mit gemischten oder anderweitig histologisch unklaren Tumoren und Patient:innen mit einer anderen bösartigen Erkrankung innerhalb von fünf Jahren nach der ersten SCLC-Diagnose wurden ausgeschlossen.

Methodik

Die infrage kommenden Patient:innen wurden durch eine Suche in den Aufzeichnungen der Klinik anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt. Die Endpunkte der

Studie wurden anhand der oben genannten Parameter berechnet. Patient:innen, die sich zunächst einer Operation unterzogen hatten, sowie eine adjuvante Chemotherapie erhielten, wurden der Operation und nicht der Radiochemotherapie zugeordnet, auch wenn postoperativ eine Radiotherapie und PCI durchgeführt wurde.

Die Daten wurden in pseudonymisierter Form in eine für diese Zwecke entwickelte Datenbank eingegeben. Alle relevanten Informationen wurden in einen numerischen Code umgewandelt und mit IBM SPSS *Statistics* v29 anonymisiert ausgewertet.

Die statistische Analyse war hauptsächlich deskriptiv. Für numerische Daten wurden Mittelwerte oder Mediane, Minimum und Maximum berechnet. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt konnten zwischen 2010 und 2019 541 Patient:innen mit der Erstdiagnose LS-SCLC in der Thoraxklinik Heidelberg identifiziert werden.

515 Patient:innen begannen eine Erstlinientherapie für LS-SCLC, während 26 Patient:innen keine Krebsbehandlung erhielten, weil sie frühzeitig starben, der Arzt oder die Ärztin sich für BSC entschied oder die Patient:innen dies wünschten.

Die Charakteristika der 395 Patient:innen im Stadium I-III, die eine Radiochemotherapie erhielten, sind in Abbildung 3 dargestellt.

All patients (n=395)	
Age at first diagnosis [median; IQR]	64; 12.7
Sex (m) [n (% of total)]	230 (58.2%)
Smoking status [n (% of total)]	
never smoker	7 (1.8%)
past smoker	149 (37.7%)
current smoker	239 (60.5%)
Tumor stage at first diagnosis [n (% of total)] (8th edition of TNM since 01.01.2017)	
stage I-IIa	18 (4.6%)
stage IIb-III	377 (95.4%)
CRT [n (% of total)]	
completed	336 (85.1%)
discontinuation	59 (14.9%)
Main reasons for discontinuation [n (% of 59)]	
– Disease progression	6 (10.2%)
– Poor general condition	6 (10.2%)
– Side effects	9 (15.2%)
- of which Neutropenia	4 (6.8%)
– Patient's wish	2 (3.4%)
Response to completed CRT [n (% of 336)]	
PD	2 (0.6%)
SD	30 (8.9%)
PR	293 (87.2%)
CR	9 (2.7%)
n/a	2 (0.6%)
Platinum-based chemotherapy [n (% of total)]	
yes	365 (92.4%)
no	30 (7.6%)

Abbildung 3: Patientencharakteristika aller Patient:innen im Stadium I-III, die eine Radiochemotherapie erhielten

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). Stand: Januar 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.05.2025]
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 27.05.2025]
3. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. 29. Juli 2019. Verfügbar unter:

- https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 27.05.2025]
4. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor - Regionale Auswertung: Auswertung Bronchialkarzinom. Epidemiologische Daten. Stand der Datenbank: 25. März 2021. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/regio/rC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Regionale-Auswertung.pdf>. [Zugriff am: 27.05.2025]
 5. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):3.
 6. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020 - 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.05.2025]
 7. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe. 2017;23:334–9.
 8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. International journal of cancer. 2012;131(5):1210-9.
 9. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):605-44.
 10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0, 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>. [Zugriff am: 04.06.2025]
 11. Wang Q, Gumus ZH, Colarossi C, Memeo L, Wang X, Kong CY, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2023;18(1):31-46.
 12. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: April 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 16.06.2025]
 13. Huber R, Tufman A. Update in small cell lung cancer management. Breathe. 2012;8.
 14. Tumorzentrum München, R.M. Huber. Tumoren der Lunge und des Mediastinums - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2020.
 15. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
 16. Ruano-Ravina A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. ESMO Open. 2020;5(6):e001021.
 17. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. The oncologist. 2012;17(6):756-65.
 18. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clinic proceedings. 2010;85(9):838-54.

19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(1):39-51.
20. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
21. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-53.
22. Chen F, Wang Z, Gu X, Ni Y, Qiang G. Different treatment modalities on the prognosis of patients with stage I-IIIa small cell lung cancer: a population based study. *J Thorac Dis*. 2024;16(5):2822-34.
23. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 1992;327(23):1618-24.
24. Chu X, Zhu Z. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: an update. *Curr Opin Oncol*. 2023;35(1):61-7.
25. ClinicalTrials.gov. S1827 (MAVERICK) Testing Whether the Use of Brain Scans Alone Instead of Brain Scans Plus Preventive Brain Radiation Affects Lifespan in Patients With Small Cell Lung Cancer. 2025.
26. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Kleinzell. BC - Survival 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 27.05.2025]
27. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). Stand 26.07.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 27.05.2025]
28. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2025.
29. Blum T, van Tol KK, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 -Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf. [Zugriff am: 27.05.2025]
30. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;90(3):528-33.
31. Blum T, Barlag H, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2016. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/6_BOQK_2016/thumbID.php?id=X%2FA%2FqWAA%2B10wX8s%2Ba8gG9FiuYMwHaf0NNg%2FNO2mXAqhQrjOUjv6WDdZmWk1zQ7%2BVv42yQ9vq185WJ5uY5sC%2FVWuY8pcPq9bPgeZBGSYAfNEuCHTDlioWw%3D%3D. [Zugriff am: 30.04.2025]
32. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP

- Satellite SCLC). AIO-TRK-0315. Interim analysis 2023. Database cut: 28.02.2023. 2023.
33. Blackhall F, Girard N, Livartowski A, McDonald L, Roset M, Lara N, et al. Treatment patterns and outcomes among patients with small-cell lung cancer (SCLC) in Europe: a retrospective cohort study. *BMJ open*. 2023;13(2):e052556.
34. Christopoulos P. Department of Thoracic Oncology, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital. Retrospective Cohort Analysis On The Treatment Reality Of LS-SCLC. 2024.
35. Peters S, Pujol JL, Dafni U, Dómine M, Popat S, Reck M, et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol*. 2022;33(1):67-79.
36. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab) 840 mg/1200 mg. Stand: März 2025.
37. Manapov F, Eze C, Niyazi M, Roengvoraphoj O, Li M, Hegemann NS, et al. Investigating a Correlation between Chemoradiotherapy Schedule Parameters and Overall Survival in a real-life LD SCLC Patient Cohort. *J Cancer*. 2016;7(14):2012-7.
38. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-April 2025. Stand: 5. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_April_2025.pdf. [Zugriff am: 27.05.2025]
39. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stichtag 30. September 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html?nn=208632#1346466>. [Zugriff am: 27.05.2025]
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie). (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491). Beschlussfassung. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/>. [Zugriff am: 21.04.2025]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-589). Beschlussfassung 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/>. [Zugriff am: 16.05.2025]
42. Roche Pharma A.G. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Modul 3 A. Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3365/2019-10-02_Modul3A_Atezolizumab.pdf. [Zugriff am: 21.05.2025]
43. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur

Erstlinienbehandlung des ES-SCLC. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4059/2020-09-23_Modul3A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 21.04.2025]

44. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1081. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-87. Patientenzahlen. 11. März 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4376/2020-10-01_Addendum-Patientenzahlen-IQWiG_Durvelumab_D-589.pdf. [Zugriff am: 16.05.2025]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-13: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Durvalumab 1.500 mg wird 1-mal alle 4 Wochen für 13 Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben	13 Zyklen	1 Tag je Zyklus	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Patientenindividuell unterschiedlich			
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab (IMFINZI®) als Monotherapie angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 1.500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität über einen maximalen Zeitraum von 24 Monaten (2).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung der Patient:innen erfolgt patientenindividuell mit BSC in kontinuierlicher Weise. Der G-BA versteht BSC als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche,

patientenindividuell, optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (3). Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten können sich der Behandlungsmodus und die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Der Behandlungsmodus ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	13	1.500 mg Durvalumab =3x Infusionslösungskonzentrat à 500 mg	13 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =39 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =19.500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in wird auf die offiziellen Angaben zur Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels in den Fachinformationen zurückgegriffen (2).

Die Gabe von Durvalumab in einer Dosierung von 1.500 mg erfolgt als intravenöse Infusion alle vier Wochen über 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität über einen maximalen Zeitraum von 24 Monaten (2). Bei einer Anzahl von 13 Zyklen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 19.500 mg Durvalumab.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung der Patient:innen erfolgt patientenindividuell auf Basis von BSC in kontinuierlicher Weise (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-19).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Durvalumab (IMFINZI® 500 mg Infusionslösungskonzentrat)	2.105,19 €	1.986,48 € (2.105,19 € - 116,94 € ^a - 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage der Lauer-Taxe mit dem Stand 15. Mai 2025 dar.

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V Absatz 1 auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	13
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation bei spezifischen Ereignissen regelhaft Unterschiede bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Daher werden die ärztlichen Behandlungskosten, ärztlichen Honorarleistungen, anfallenden Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) nicht in die Kostenberechnung aufgenommen.

Entsprechend der Fachinformationen von Durvalumab, ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (2). Die Behandlungen mit Durvalumab erfolgen als intravenöse Infusionen, alle vier Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4, 5)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die entsprechende Ziffer aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM, 2. Quartal 2025) herangezogen und aufgeführt. Die Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mind. 60 Minuten sind gemäß EBM-Ziffer 02101 mit 20,45 € abzurechnen (5).

Entsprechend den Fachinformationen wird Durvalumab als Infusion verabreicht. Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bei jeder Verabreichung Kosten von 100,00 € berechnet (4).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.300,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM- Ziffer 02101)	265,85 €
Summe:			1.565,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Patientenindividuell unterschiedlich	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	77.472,72 €	265,85 €	1.300,00 €	79.038,57 €
Summe:					79.038,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Patientenindividuell unterschiedlich ^a			
a: 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“ (3). 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. 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit Durvalumab steht den Patient:innen mit LS-SCLC nach abgeschlossener platinbasierter Radiochemotherapie und nicht progredienter Erkrankung erstmals eine wirksame Therapie zur Verfügung, die einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben zeigt.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass 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 [Ph.Eur.], Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert (2).

Es ist anzunehmen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Kontraindikation nicht für eine Therapie mit Durvalumab geeignet ist.

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der zulassungsrelevanten ADRIATIC-Studie haben 16,4% der Patient:innen im Studienarm Durvalumab und 10,6% der Patient:innen im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Es besteht die Möglichkeit, dass sich Patient:innen nach einer Beratung mit ihrem behandelnden Onkolog:innen aufgrund persönlicher Präferenz (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe) gegen eine Behandlung mit Durvalumab entscheiden. Es ist anzunehmen, dass nur wenige Patient:innen Durvalumab aufgrund individueller Entscheidungen ablehnen.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patient:innen ambulant versorgt wird.

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.

Da eine valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich ist, kann der 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Informationen zur Dosierung und zum Therapieschema wurden der Fachinformation entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version). Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen.

Alle Quellen sind im Anschluss an die entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2025.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-187. Durvalumab zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms. 6. November 2023.

4. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf. [Zugriff am: 18.06.2025]
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Stand der Informationen: 2. Quartal 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 04.06.2025]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von IMFINZI® entnommen und beziehen sich primär auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet (1). Weiterführende Informationen über alle Anwendungsgebiete von IMFINZI® sind der Fachinformation zu entnehmen.

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMFINZI® als Monotherapie und IMFINZI® als Kombinationstherapie ist in Tabelle 3-20 dargestellt. IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis von IMFINZI®

Indikation	Empfohlene IMFINZI®-Dosis	Behandlungsdauer
LS-SCLC	1.500 mg alle 4 Wochen ^a	Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder über maximal 24 Monate
a: 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.		

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

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten und nicht-immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-21 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich weiterer Empfehlungen zum Umgang, zur Überwachung sowie Informationen zur Bewertung).

Tabelle 3-21: Behandlungsmodifikationen für IMFINZI® oder für IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST >3-≤5-fach ULN oder Gesamtbilirubin >1,5-≤3-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST >5-≤10-fach ULN	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	Gleichzeitig ALT oder AST >3-fach ULN und Gesamtbilirubin >2-fach ULN ^b	Dauerhaftes Absetzen
	ALT oder AST >10-fach ULN oder Gesamtbilirubin >3-fach ULN	
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^c	ALT oder AST >2,5-≤5-fach BLV und ≤20-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST >5-7-fach BLV und ≤20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5-5-fach BLV und ≤20-fach ULN und Gesamtbilirubin >1,5-≤2-fach ULN ^b	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	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
	Grad 3 für IMFINZI®-Monotherapie	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI® + Tremelimumab	Dauerhaftes Absetzen von Tremelimumab ^d
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Darmperforation ^e	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2-4	Keine Veränderungen

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Nebennieren-insuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophysen-insuffizienz	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1	Grad 2-4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin >1,5-3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen
	Grad 3 mit Serumkreatinin >3-fach Baseline oder >3-6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin >6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für >1 Woche	Dosis aussetzen
	Grad 3	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis/ Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^f
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myelitis transversa	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungeng	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen		
Aplasie der roten Zelllinie (<i>pure red cell aplasia</i> , PRCA) ^h	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Andere, nicht immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis ≤Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ⁱ
a: <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). b: Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten. c: Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, sollte Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. d: Bei Grad 3 ist Tremelimumab dauerhaft abzusetzen; die Behandlung mit Durvalumab kann jedoch fortgesetzt werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist. e: Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI[®] in Kombination mit Tremelimumab assoziiert. f: Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI[®], wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen. g: Einschließlich Immunthrombozytopenie, Pankreatitis, immunvermittelter Arthritis, Uveitis, nichtinfektiöser Zystitis und Polymyalgia rheumatica. h: Nebenwirkung ist nur mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit IMFINZI[®] assoziiert, wenn sie nach der Behandlung von IMFINZI[®] in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie erfolgte. i: Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen soll.		

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit IMFINZI[®] und/oder Tremelimumab ausgesetzt und eine Behandlung mit Corticosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI[®] und/oder Tremelimumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤Grad 1 verbessert haben und die Corticosteroid-Dosis auf ≤10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI[®] und Tremelimumab sollen bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 (schwerwiegend) und bei allen immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 4 (lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn, es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI® wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Bezug auf NSCLC, SCLC, BTC und HCC nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Neuroblastomen, soliden Tumoren und Sarkomen untersucht. Die Ergebnisse der Studie ließen jedoch nicht den Schluss zu, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.

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.

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)

Bezüglich empfohlener Behandlungsmodifikationen siehe Tabelle 3-21.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine angemessene Bewertung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss alternativer Ätiologien durchgeführt werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkung soll die Behandlung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Corticosteroiden oder eine endokrine Therapie soll begonnen werden. Für Ereignisse, die eine Corticosteroid-Therapie erfordern, soll nach Verbesserung auf $\leq$ Grad 1 ein Ausschleichen der Corticosteroide begonnen und mindestens über 1 Monat fortgeführt werden.

Wenn eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, ist eine Erhöhung der Corticosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht zu ziehen.

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI®, IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab, IMFINZI® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von IMFINZI® in Kombination mit Olaparib oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Ereignissen vom Grad 2 soll eine Behandlung mit 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Bei Ereignissen vom Grad 3 oder 4 soll eine Behandlung mit 2-4 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

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 Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis bei 161 (33,9%) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe und 58 (24,8%) Patienten in der Placebo-Gruppe auf, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4% vs. 3,0%) und des Grads 5 (1,1% vs. 1,7%). In der AEGEAN-Studie traten bei Patienten, die eine postoperative Strahlentherapie (*post-operative radiotherapy*, PORT) erhalten hatten, Pneumonitis und Strahlenpneumonitis bei 10 (33,3%) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe, darunter 2 Patienten mit maximal Grad 3 (6,7%), und bei 3 (11,1%) Patienten in der Placebogruppe auf.

In der ADRIATIC-Studie trat bei Patienten, die eine Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis bei 100 (38,2%) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe und 80 (30,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe auf, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,1% vs. 2,3%) und des Grad 5 (0,4% vs. 0,0%).

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 Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollen 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 soll wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei allen Graden sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Darmperforation sowie Dickdarmperforation traten bei Patienten unter Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Ein Chirurg ist unverzüglich zu konsultieren bei Verdacht auf eine Darmperforation ALLER Grade.

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 oder in Kombination mit Chemotherapie auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollen wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei einer immunvermittelten Hypothyreose soll, wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie eingeleitet werden. Bei immunvermittelter Hyperthyreose/Thyreoiditis kann bei Grad 2-4 eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen 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. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelte Diabetes mellitus Typ 1

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, 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 oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1 überwacht werden. Bei symptomatischem Diabetes mellitus Typ 1 sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, kann die Behandlung mit Insulin eingeleitet werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen 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 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung

Immunvermittelter Ausschlag

Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie 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 sollen auf Anzeichen und Symptome eines Ausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2 >1 Woche oder bei Grad 3 und 4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 2-4 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Wenn trotz Corticosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Besserung eintritt, ist umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einzuleiten. Nach der Rekonvaleszenz (Grad 0) soll ein Ausschleichen der Corticosteroide begonnen und über mindestens 1 Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen 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 oder in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myelitis transversa, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, immunvermittelte Arthritis, Uveitis, nichtinfektiöse Zystitis und Polymyalgia rheumatica (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei Patienten unter IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Schweregrad 1 oder 2 kann eine Prämedikation zur Prophylaxe nachfolgender Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Bei Grad 3 oder 4 sind schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion gemäß dem institutionellen Standard, der entsprechenden Richtlinien für die klinische Praxis und/oder der Therapieleitlinien zu behandeln.

Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung

Bei Patienten 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 Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG); 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 Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI®. Aufgrund fehlender Daten sollte Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Die Sicherheit bei gleichzeitiger prophylaktischer Schädelbestrahlung (*prophylactic cranial irradiation*, 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 Corticosteroiden, ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der

möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Corticosteroide 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. Des Weiteren war in der DUO-E-Studie die Exposition gegenüber Durvalumab in beiden Behandlungsarmen ähnlich, was darauf hindeutet, dass keine klinisch bedeutsamen PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Olaparib auftraten, obwohl die Exposition von Olaparib im Verlauf der Studie nicht gemessen wurde.

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 Trächtigkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 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 soll während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 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.

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.

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® 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® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) von IMFINZI® entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Für 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der aktuell vorliegenden Informationen, bestehen keine Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Durvalumab. Demzufolge sind keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig, die über routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten hinausgehen (3).

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

Für 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 gegebenenfalls 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 bis 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® Fachinformation, der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) sowie dem EPAR – *Assessment Report* mit den darin enthaltenen Informationen zum RMP.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMFINZI®. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 26.05.2025]
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report IMFINZI®. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 26.05.2025]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-22 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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, Abschnitt 4.2	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-22 haben den Stand Juli/2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-22 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 2. Quartal 2025 geprüft.

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend.								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.