

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN - und KEYNOTE 671-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AID	Autoimmunerkrankung (<i>Autoimmune Disease</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee of Cancer</i>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Zentrales verblindetes unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BTC	Biliärer Tumor (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTx	Platinbasierte Chemotherapie
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (<i>Deficient Mismatch Repair</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ES-SCLC	<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KI	Konfidenzintervall
LS-SCLC	<i>Limited-Stage Small Cell Lung Cancer</i>
mEFS	Modifiziertes ereignisfreies Überleben (<i>Modified Event-Free Survival</i>)
mITT	<i>Modified Intention To Treat</i>
mSAS	<i>Modified Safety Analysis Set</i>
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MIBC	Muskelinvasiver Blasenkrebs (<i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz (<i>Proficient Mismatch Repair</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Relatives Risiko
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Durvalumab
Handelsname:	IMFINZI®
ATC-Code:	L01FF03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42652
Pharmazentralnummer (PZN)	13929223 13929401
ICD-10-GM-Code	C33 C34.- (C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9)
Alpha-ID	I25478, I107749, I106711, I25477, I84703, I106984, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I111154, I111155, I30009, I30012, I81923, I30010, I105745, I30013, I116363, I30015, I30014, I105746, I30019, I25479, I30021, I30020, I30022, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I111139, I22630, I127385, I24288, I17813, I30024, I16100, I116421, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907, I104855, I116422, I16101
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMFINZI® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).	31.03.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC)</u> IMFINZI® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).	21.09.2018
<u>Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>small cell lung cancer</i>, SCLC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i> , ES-SCLC).	27.08.2020
<u>Biliäre Tumore (<i>biliary tract cancer</i>, BTC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).	16.12.2022
<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.	30.01.2023
<u>Hepatozelluläres Karzinom (<i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
<u>Hepatozelluläres Karzinom (<i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> IMFINZI® als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)	15.11.2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Endometriumkarzinom</u> IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit: • IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit <i>Mismatch</i>-Reparatur-Defizienz (dMMR). • IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit <i>Mismatch</i>-Reparatur-Profizienz (pMMR).	26.07.2024
<u>Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>small cell lung cancer</i>, SCLC)</u> IMFINZI® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (<i>limited-stage small cell lung cancer</i> , LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.	12.03.2025
<u>Muskelinvasives Blasenkarzinom (<i>muscle-invasive bladder cancer</i>, MIBC)</u> IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC).	02.07.2025
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Im Beratungsgespräch (2025-B-061) wurde vom G-BA zusätzlich eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten als zVT benannt (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$). Aus Sicht von AstraZeneca stellt die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab jedoch keine relevante zVT im vorliegenden AWG dar, wie in der Begründung zur Wahl der zVT ausgeführt wird. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Durvalumab ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (hinsichtlich Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 7. Mai 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-061) wurde für Durvalumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

oder

- Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Aus Sicht von AstraZeneca stellt die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab jedoch keine relevante zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) der perioperativen Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) dar, da die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung (bestehend aus einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase) in der Versorgung bereits vor Therapiebeginn getroffen werden müsste.

Für die perioperative Behandlung steht als einzige zugelassene Therapieoption für das gesamte AWG und unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression Pembrolizumab zur Verfügung. Pembrolizumab hat für das analoge, hier vorliegende AWG bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen und sein Einsatz wird in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen. Auch in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren für Pembrolizumab wurde von Seiten der Fachgesellschaften betont, dass die perioperative Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (d.h. Pembrolizumab) den neuen Standard in Deutschland für Patient:innen im AWG darstellt.

Für die hier vorliegende perioperative Therapiesituation im NSCLC mit Weiterbehandlung nach erfolgter Operation stellt somit die Anwendung von Pembrolizumab als perioperative Therapie die alleinige relevante zVT für alle Patient:innen im AWG dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Durvalumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Im Folgenden wird dieses Behandlungsschema als „perioperative Therapie mit Durvalumab“ bezeichnet.

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab als zVT erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den Brückenkompator Placebo + platinbasierte Chemotherapie (CTx). Für das zu bewertende Arzneimittel wird die Cisplatin-Population ohne Patient:innen mit Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR)-Mutation oder Anaplastische Lymphom-Kinase (*Anaplastic Lymphome Kinase*, ALK)-Translokation aus der AEGEAN-Studie und für die zVT die KEYNOTE 671-Studie herangezogen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte betrachtet: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
Mortalität				
Gesamtüberleben	HR: 0,67 [0,40;1,12]; 0,1283	HR: 0,72 [0,56;0,93]; 0,011	HR: 0,93 [0,52;1,65]; 0,8059	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Morbidität				
Ereignisfreies Überleben (mEFS) ^b	HR: 0,62 [0,38;0,98]; 0,0400 RR: 0,68 [0,47;0,97]; 0,0331	HR: 0,61 [0,51;0,74]; <0,001 RR: 0,73 [0,64;0,82]; <0,001	HR: 1,02 [0,62;1,67]; 0,9489 RR: 0,93 [0,64;1,35]; 0,7098	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
SUE	RR: 1,12 [0,78;1,62]; 0,5386	RR: 1,25 [1,04;1,50]; 0,015	RR: 0,90 [0,59;1,35]; 0,6011	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 0,99 [0,76;1,29]; 0,9298	RR: 1,22 [1,08;1,37]; 0,001	RR: 0,81 [0,61;1,08]; 0,1565	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,71 [0,97;3,01]; 0,0576	RR: 1,47 [1,12;1,92]; 0,005	RR: 1,16 [0,62;2,17]; 0,6355	
Immunvermittelte SUE	RR: 2,22 [0,59;8,32]; 0,2253	RR: 4,03 [1,67;9,75]; 0,001	RR: 0,55 [0,11;2,70]; 0,4622	
Immunvermittelte Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 1,90 [0,49;7,38]; 0,3457	RR: 4,37 [1,82;10,49]; <0,001	RR: 0,43 [0,09;2,19]; 0,3121	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024				
Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023				
Mortalität und Morbidität:				
Analysepopulation AEGEAN: mITT-Population (Cisplatin-Population)				
Analysepopulation KEYNOTE 671: Intention-To-Treat-Population				
Unerwünschte Ereignisse:				
Analysepopulation AEGEAN: mSAS (Cisplatin-Population)				
Analysepopulation KEYNOTE 671: All-Participants-as-Treated Population				
a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)				
b: AEGEAN mEFS nach BICR; KEYNOTE 671 mEFS nach Prüfarzt, da nicht nach BICR vorhanden. Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Lokal- oder Fernrezidiv gemäß RECIST 1.1 (ausgenommen neue Primärtumore, die kein NSCLC sind); Tod aus jeglichem Grund; Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüfarztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert; Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt; Keine Operation aufgrund von UEs oder anderen Ereignissen, die eine Operation ausschließen (mit Ausnahme des Fortschreitens der Erkrankung); Operation die mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird (Therapieversagen)				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Mortalität**Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen, insbesondere in der hier vorliegenden kurativen Therapiesituation.

Das Risiko zu versterben war im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm der AEGEAN-Studie numerisch um 33,0% reduziert (*Hazard Ratio* [HR] [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; p=0,1283), der Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,93 [0,52;1,65]; p=0,8059).

Morbidität**Ereignisfreies Überleben**

Das ereignisfreie Überleben (*Modified Event-Free Survival*, mEFS) beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses, das für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes steht und ist somit im vorliegenden AWG als direkt patientenrelevant zu betrachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der AEGEAN-Studie lag für das ereignisfreie Überleben ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor (HR [95%-KI]: 0,62 [0,38;0,98]; $p=0,0400$). Das Risiko war unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) um 38% reduziert. Für das relative Risiko (RR) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47;0,97]; $p=0,0331$).

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für das ereignisfreie Überleben (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62;1,67]; $p=0,9489$; RR [95% KI]: 0,93 [0,64; 1,35]; $p=0,7098$).

Sicherheit

Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) in der AEGEAN-Studie zeigten sich unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab in keiner der Gesamtraten-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Kontrollarm.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] Grad ≥ 3 sowie immunvermittelte SUE und immunvermittelte UE mit CTCAE Grad ≥ 3) teils deutliche numerische Vorteile für die Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab, welche insgesamt jedoch nicht statistisch signifikant waren (SUE: RR [95%-KI]: 0,90 [0,59;1,35]; $p=0,6011$; UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : RR [95%-KI]: 0,81 [0,61;1,08]; $p=0,1565$; immunvermittelte SUE: RR [95%-KI]: 0,55 [0,11;2,70]; $p=0,4622$; immunvermittelte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : RR [95%-KI]: 0,43 [0,09;2,19]; $p=0,3121$). Bei den Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Durvalumab und der Behandlung mit Pembrolizumab (RR [95%-KI]: 1,16 [0,62;2,17]; $p=0,6355$).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Im Jahr 2020 erkrankten 34.100 Männer und 22.590 Frauen neu an einem Lungenkarzinom. Phänotypisch wird unterschieden zwischen dem NSCLC und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC); der Großteil der Lungenkarzinom-Fälle ist dabei dem NSCLC zuzuordnen. Die Therapie des NSCLC erfolgt stadienabhängig unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Lungenfunktion und Komorbiditäten der Patient:innen. Die individuelle Prognose ist dabei insbesondere vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig, wobei etwa die Hälfte der NSCLC-Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium IV diagnostiziert wird. In den frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien I-III erfolgt die Therapie mit kurativem Anspruch. Trotz des kurativen Therapieanspruchs in den frühen NSCLC-Stadien, die vom vorliegenden AWG umfasst sind, ist der Anteil an Patient:innen, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, hoch. So sind im Stadium II über die Hälfte der Patient:innen (61,8%) und im Stadium III bereits ca. drei Viertel der Patient:innen (76,3%) von einem Rezidiv innerhalb von fünf Jahren betroffen. Innerhalb der ersten drei Jahre ist das Risiko eines Rezidivs dabei am höchsten. Auch die 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 60% bis 65% im Stadium IIA, 53% bis 56% im Stadium IIB, 15% bis 40% im sehr heterogenen Stadium IIIA und 15% bis 30% im Stadium IIIB verweisen auf einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation bei den frühen NSCLC-Stadien kann durch die Hinzunahme von Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren als weitere Therapieoption erreicht werden. Das Ziel besteht insbesondere darin, mithilfe dieser Therapien eine Reduktion der Rückfallraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer gut verträglichen Therapie bestmöglich zu erhalten.

In der zulassungsbegründenden und dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AEGEAN zeigen sich die Vorteile einer neoadjuvanten Immuntherapie mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Durvalumab gegenüber einer rein neoadjuvanten Chemotherapie bei NSCLC-Patient:innen in den frühen sowie lokal fortgeschrittenen, resezierbaren Stadien IIA-IIIB (N2). So konnte durch die Hinzunahme von Durvalumab in der Neoadjuvanz und die Weiterführung als Monotherapie in der Adjuvanz die Zeit bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung signifikant verlängert werden. Dabei zeigte sich eine gute Verträglichkeit und es bestätigte sich das bereits bekannte Sicherheitsprofil der Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie auch in der perioperativen Behandlungssituation.

Unter Berücksichtigung dieser Effekte hat die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Neoadjuvanz) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (Adjuvanz) mit A in der *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) bewertet, was dem höchsten Bewertungsgrad und somit einer substanziellen Verbesserung in der kurativen Therapiesituation entspricht.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigten einen numerischen, jedoch nicht statistisch signifikanten Vorteil für Durvalumab im Gesamtüberleben. In den Analysen zum EFS konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wohingegen sich bei der Sicherheit teils deutliche numerische, wenn auch nicht statistisch signifikante Vorteile von Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab bei den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden sowie immunvermittelten UE zeigten.

Die perioperative Therapie mit Durvalumab adressiert den dringenden Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapieoptionen für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen und ist in der Lage die Prognose der betroffenen Patient:innen im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung zu verbessern.

Gegenüber der zVT Pembrolizumab + Chemotherapie als neoadjuvante Gabe gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie in der Adjuvanz wird ein **Zusatznutzen nicht beansprucht**.

In der Gesamtschau leistet Durvalumab als Teil der neuen perioperativen Behandlungsmöglichkeiten einen bedeutenden Beitrag, Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation nach Operation eine Chance auf langfristige Tumorfreiheit bzw. Heilung

zu ermöglichen. Somit ist Durvalumab der einzige Immuncheckpoint-Inhibitor, der sowohl für das resezierbare als auch nicht operable NSCLC (Stadium III) in der kurativen Therapiesituation als auch für die Behandlung in der palliativen Therapiesituation zugelassen ist.

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

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

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

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen, mit einer steigenden Anzahl an Neuerkrankungen. Es gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren mit sehr niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 25% für Frauen bzw. von 19% für Männer. Die Prognose für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten ist vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad und der Histologie des Tumors sowie dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und eventuellen Komorbiditäten abhängig.

Mitverantwortlich für die hohe Sterblichkeit bei Lungenkarzinompatient:innen ist die häufig erst späte Diagnose, da in Deutschland noch keine strukturierte Früherkennung des Lungenkarzinoms mittels Low-Dose-CT etabliert ist. Aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik kommt es meist zu einer späten Diagnosestellung und zu einer verzögerten Überweisung an eine Spezialistin oder einen Spezialisten. Neben Symptomen wie Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Hämoptyse (Bluthusten), die häufig in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor stehen, können Patient:innen zahlreiche unspezifischen systemische Symptome, wie z. B. Anorexie (Appetitverlust), Gewichtsverlust oder Schwächegefühl aufweisen. Vom vorliegenden AWG sind allerdings die frühen und lokal fortgeschrittenen, jedoch noch resektablen Stadien des NSCLC umfasst, die in den meisten Fällen noch keine ausgeprägte Symptomatik zeigen.

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Die Auswahlkriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko sind in Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Durvalumab (IMFINZI®) aufgeführt. Sie spiegeln eine Patientenpopulation mit einer Erkrankung des Stadiums IIA bis IIIB (N2) gemäß den Kriterien nach *American Joint Committee of Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC)*, 8. Auflage wider.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Therapie des NSCLC erfolgt stadienabhängig unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Lungenfunktion und Komorbiditäten der Patient:innen. Neben einer Resektion mit oder ohne (neo-)adjuvante Therapie in kurativer Intention stehen als weitere Therapieoptionen Chemotherapie, Immuntherapie oder Radiochemotherapie zur Verfügung. Vom vorliegenden AWG von Durvalumab sind Patient:innen umfasst, die in kurativer Intention behandelt werden, und bei denen eine Therapieentscheidung für eine perioperative Behandlung vor dem Therapiebeginn getroffen wurde.

Trotz des kurativen Therapieanspruchs in den frühen NSCLC-Stadien und der hohen Rate an erfolgreichen (R0-) Resektionen ist der Anteil an Patient:innen, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, hoch. Auch die 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 60% bis 65% im Stadium IIA, 53% bis 56% im Stadium IIB, 15% bis 40% im sehr heterogenen Stadium IIIA und 15% bis 30% im Stadium IIIB verweisen auf einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten. Das Ziel neuer, zielgerichteter Therapien besteht darin, eine Reduktion der Rückfallraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer gut verträglichen Therapie bestmöglich zu erhalten.

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie AEGEAN zeigen die Vorteile einer perioperativen Immuntherapie mit Durvalumab bei NSCLC-Patient:innen in frühen sowie lokal fortgeschrittenen Stadien im Vergleich zu einer ausschließlich neoadjuvanten platinbasierten Chemotherapie. So konnte durch die Hinzunahme von Durvalumab in der Neoadjuvanz und die Weiterführung als Monotherapie in der Adjuvanz die Zeit bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung (ereignisfreies Überleben) signifikant verlängert werden. Dabei zeigte sich wie bereits aus anderen Indikationen bekannt weiterhin eine gute Verträglichkeit der Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie auch in der perioperativen Behandlungssituation.

Damit steht der Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab als eine wirksame und gut verträgliche perioperative Therapieoption für die kurativ behandelbaren Stadien des NSCLC zur Verfügung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	383-4.391
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	383-4.391
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	27.131,93 € – 98.344,75 € <i>(Im ersten Jahr)^b</i> 0,00 € – 30.399,45 € <i>(Im Folgejahr)^b</i> 27.131,93 € – 104.424,64 € <i>(Gesamttherapiekosten)</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: In Abhängigkeit von der Anzahl der Zyklen, der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativem Regenerationsphase vor Beginn der adjuvanten Behandlung, kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab die Behandlungsdauer von einem Jahr überschreiten. Gemäß Studienprotokoll der AEGEAN-Studie soll die Operation innerhalb von 40 Tagen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung stattfinden; für die Regenerationsphase wird eine Dauer von 3-10 Wochen empfohlen. Somit entfallen von den insgesamt 1-12 möglichen adjuvanten Gaben 1-11 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Pembrolizumab perioperativ	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	66.089,95 € – 100.185,66 € <i>(Im ersten Jahr)^b</i> 0,00 € – 31.380,06 € <i>(Im Folgejahr)^b</i> 92.943,95 € – 100.185,66 € <i>(Gesamtherapiekosten)</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: In Abhängigkeit der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativen Regenerationsphase vor Beginn der adjuvanten Behandlung, kann die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab die Behandlungsdauer von einem Jahr überschreiten. Gemäß EPAR soll die Operation innerhalb von 4-8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung stattfinden; für die Regenerationsphase wird eine Dauer von 4-12 Wochen empfohlen. Somit entfallen bei 13 adjuvanten Gaben (21-Tage-Zyklus) 8-12 auf das erste Behandlungsjahr und 1-5 auf das Folgejahr und bei 7 adjuvanten Gaben (42-Tage-Zyklus) 4-7 auf das erste Behandlungsjahr und 0-3 auf das Folgejahr. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1500 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen vor der Operation und anschließend 1500 mg als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen nach der Operation. IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

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

Bei älteren Patient:innen (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Bei Patient:innen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patient:innen ohne vorbestehende AID

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

Die Anwendung von systemischen Cortikosteroiden, ausgenommen systemische Cortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.

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