

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie 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

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	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
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	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	108

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	109
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation (8. Auflage, Januar 2017 ^a)	19
Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC (8. Auflage, Januar 2017 ^a)	20
Tabelle 3-3: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson	22
Tabelle 3-4 ECOG-PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands	23
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland	28
Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2022 in Deutschland	29
Tabelle 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) für das Jahr 2019 in Deutschland	29
Tabelle 3-8: Inzidenz des Lungenkarzinoms in den Jahren 2015-2022	30
Tabelle 3-9: Prognostizierte rohe Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl für das Jahr 2025	31
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet	37
Tabelle 3-12: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl für die Jahre 2026-2030	39
Tabelle 3-13: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	71
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	80
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosis von IMFINZI®	92

Tabelle 3-23: Behandlungsmodifikationen für IMFINZI® oder für IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln.....	93
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	107
Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-34, Deutschland 1999 – 2020/2021	16
Abbildung 2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	33
Abbildung 3: Minimale und maximale Therapiedauer (Wochen) in der perioperativen Behandlung.....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AID	Autoimmunerkrankung (<i>Autoimmune Disease</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee of Cancer</i>
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AWG	Anwendungsgebiet
BLV	Ausgangswert (<i>Baseline Value</i>)
BTC	Gallengangkrebs (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CRISP	<i>Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients</i>
CT	Computertomografie
CTx	Platinbasierte Chemotherapie
D	Durvalumab
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ES	<i>Extensive Stage</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
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>)
IgG	Immunglobulin G
IU	<i>International Unit</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MAH	Inhaber der Zulassung (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	Pembrolizumab
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (<i>Prophylactic Cranial Irradiation</i>)
pCR	Pathologische Komplettremission
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PK	Pharmakokinetisch
PORT	Postoperative Strahlentherapie (<i>Post-Operative Radiotherapy</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	Oberer Normwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.

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 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) (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für dieses Anwendungsgebiet (AWG) ist:

- *eine neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.*

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bzgl. der zVT für den Wirkstoff Durvalumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des NSCLC hat zuletzt am 7. Mai 2025 stattgefunden (Beratungsanforderung 2025-B-061) (2). Die in diesem Beratungsgespräch festgelegte zVT lautet:

- 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 AWG dar, wie im folgenden Abschnitt erläutert wird.

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.

Im vorliegenden AWG der perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC steht als einzige für das gesamte Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption Pembrolizumab zur Verfügung. Pembrolizumab ist - unabhängig von der Tumorzell-*Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression - in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (3).

Zudem hat Pembrolizumab bereits ein Nutzenbewertungsverfahren in diesem AWG durchlaufen und sein Einsatz wird in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen (4). 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 (5).

Vom G-BA wurde zusätzlich zu Pembrolizumab als perioperative Therapie auch Nivolumab als reine neoadjuvante Therapie als zVT für einen Teil der Patient:innen im vorliegenden AWG benannt. Nivolumab ist für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen (6).

In der Versorgung müsste die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung (bestehend aus einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase) jedoch bereits vor Therapiebeginn getroffen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine Behandlungsempfehlungen auf Basis von Faktoren bestehen, die darüber Aufschluss geben können, welche Patient:innen von einer adjuvanten Fortführung der Immuntherapie profitieren und bei welchen Patient:innen dies möglicherweise nicht erforderlich ist. Das Erreichen einer kompletten pathologischen Remission (pCR) nach Abschluss der Operation stellt einen diskutierten Faktor für diese Entscheidung dar, obgleich Evidenz aus prospektiven Studien fehlt (4). Das Erreichen einer pCR lässt sich naturgemäß jedoch erst nach bereits erfolgter neoadjuvanter Therapie und Operation feststellen und ist damit nicht dazu geeignet, die Therapieentscheidung bereits im Vorwege zu treffen.

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.

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.

Für die Erstellung von Abschnitt 3.1 wurde das Beratungsgespräch vom 7. Mai 2025 mit dem G-BA zum Wirkstoff Durvalumab herangezogen. Weitere Informationen wurden dem Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC entnommen. Zudem wurden Angaben zur Relevanz der Therapieoptionen im deutschen Versorgungskontext der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms entnommen.

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: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2025-B-061 - Durvalumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2025.
3. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Pembrolizumab (D-1059). Stenografisches Wortprotokoll. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1082/2024-09-09_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-1059.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
6. Bristol Meyers Squibb. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025.

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 Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen, mit einer steigenden Anzahl an Neuerkrankungen (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). Im Jahr 2021 verstarben in Deutschland 27.225 Männer und 17.413 Frauen an den Folgen eines Lungenkarzinoms (3). Gemessen am Gesamtanteil der krebsbedingten Todesursachen liegt das Lungenkarzinom in Deutschland bei Frauen mit 16,3% an zweiter und bei Männern mit 22,2% an erster Stelle (3). Im Jahr 2020 erkrankten 34.100 Männer und 22.590 Frauen neu an einem Lungenkarzinom. Seit Anfang der 2000er Jahre entwickeln sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Männern und Frauen gegenläufig: Während die Anzahl der Neuerkrankungen bei Frauen kontinuierlich angestiegen ist, nehmen sie bei Männern ab (siehe Abbildung 1). Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf bereits länger zurückliegende Veränderungen beim Tabakkonsum zurückgeführt werden und wird sich vermutlich weiter fortsetzen (3).

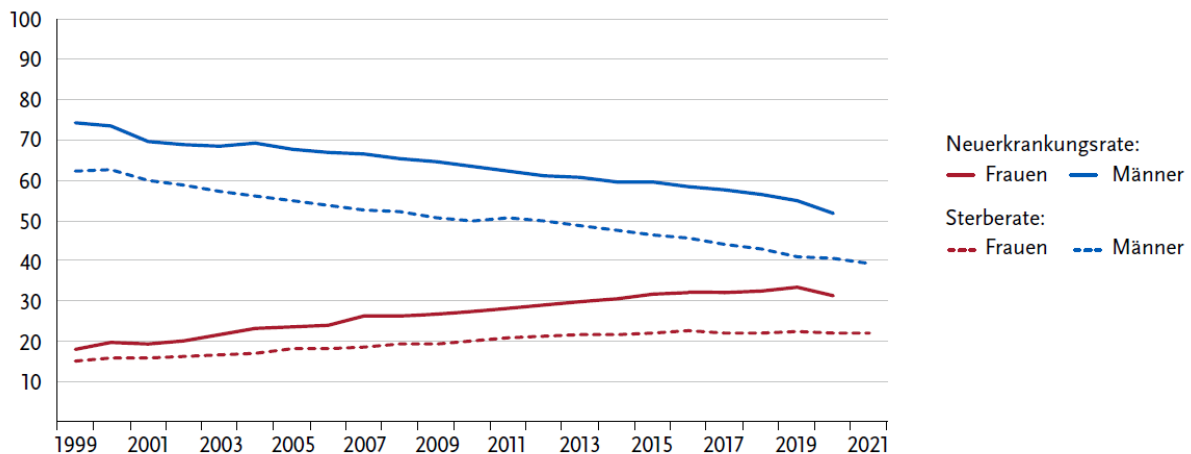


Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33-34, Deutschland 1999 – 2020/2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Quelle: (3)

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren. Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren mit sehr niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 25% für Frauen bzw. von 19% für Männer (3).

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 (3). Im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucher:innen haben Raucher:innen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa 8,7- bis 24-fach höheres Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (4). In der Europäischen Union (EU) kann bei 85% (91% Männer, 65% Frauen) aller lungenkrebsbedingten Todesfälle ein ursächlicher Zusammenhang zum Rauchen festgestellt werden (4). Neben den Hauptbestandteilen Nikotin und Teer enthält Zigarettenrauch eine Vielzahl weiterer potenziell karzinogener Stoffe. Dazu zählen sowohl organische als auch anorganische Substanzen, wie z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine oder Arsen, die permanente Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure (*deoxyribonucleic acid*, DNA) hervorrufen können, welche wiederum zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorgenese führen können (5). Auch andere exogene Faktoren wie z. B. ionisierende Strahlung, Feinstaub, Dieselemissionen, Asbest- oder Quarzstäube erhöhen das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken (3, 4). Ein erhöhtes Risiko ergibt sich hier bei bestimmten Bevölkerungsgruppen, z. B. aus Ballungsräumen mit Langzeitbelastung durch Feinstaub, oder auch für LKW- bzw. Busfahrer:innen mit hoher Exposition gegenüber Dieselaabgasen (4). Auch genetische Faktoren werden als eine wahrscheinliche Einflussgröße betrachtet (3). Laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) haben Personen, bei deren Verwandten ersten Grades ein Lungenkrebs diagnostiziert wurde, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (1).

Verlauf der Erkrankung und Symptomatik

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 (1, 4). 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-Computertomografie (CT) etabliert ist (3, 4). Aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik kommt es meist zu einer späten Diagnosestellung und zu einer verzögerten Überweisung an eine Spezialistin oder einen Spezialisten (4). Lediglich 6-13% der Patient:innen sind bei Erstdiagnose asymptomatisch, während etwa 90% bereits zu diesem Zeitpunkt Symptome zeigen (4, 6). Die Prognose asymptomatischer Patient:innen ist geringfügig besser als die symptomatischer Patient:innen (6). Es wird zwischen lokal tumorbedingten, metastasenbedingten und allgemeinen systemischen Symptomen unterschieden. Etwa ein Drittel der initial auftretenden Symptome, wie z. B. Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Hämoptyse (Bluthusten), stehen häufig in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor (4). Des Weiteren können Patient:innen zahlreiche, meist unspezifische systemische Symptome, wie z. B. Anorexie (Appetitverlust), Gewichtsverlust oder Schwächegefühl sowie mit dem Auftreten von Metastasen assoziierte Symptome (z. B. Schmerzen durch Knochenbefall) aufweisen (4, 6). 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. Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung beeinflusst; es kommt zu Heiserkeit, Horner-Syndrom oder Vena-Cava-Superior-Syndrom (4, 7, 8). Bei ca. 50% der Patient:innen treten Brustwand- oder Thoraxschmerzen durch eine Invasion des Tumors in die Pleura bzw. Brustwand auf (4). 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. Lungenkarzinome können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers bilden (z. B. Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominale Lymphknoten, Gehirn sowie axillare, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten). Besonders häufig sind unter anderem Knochenmetastasen, von denen oft das Axialskelett und proximale Röhrenknochen betroffen sind (4, 6).

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 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 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 (4).

Die histologische Untersuchung bei klinischer oder bildgebender Verdachtsdiagnose auf ein Lungenkarzinom ist Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung sowie die Abgrenzung des NSCLC vom kleinzelligen Lungenkarzinom (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC) sowie eine präzise morphologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors (4). Zu den wichtigsten molekularen Biomarkern, insbesondere in den frühen Stadien, zählen Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), Translokationen der anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK) sowie die PD-L1-Expression. Sie können dabei helfen, Patient:innen zu identifizieren, die mit einer großen Wahrscheinlichkeit von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Für jede Patientin und jeden Patienten muss individuell entschieden werden, auf welchem Weg und mit welcher Entnahmemethode Probenmaterial gewonnen werden kann. Der Entnahmeweg hängt dabei von der Erreichbarkeit der Läsionen ab. Zentrale pulmonale Läsionen sind mit bronchialem Zugang in der Regel gut erreichbar. Bei peripheren Lungenläsionen ist eine perkutane transthorakale Biopsie der bronchoskopischen Biopsie überlegen. Eine Probennahme kann aus dem Primärtumor, Lymphknoten oder Metastasen erfolgen. Wegen der erzielbaren Probenmenge werden bevorzugt endobronchiale Zangenbiopsien, transbronchiale sowie transthorakale Stanzbiopsien oder – wenn verfügbar – Kryobiopsien durchgeführt (9, 10). Die Gewinnung von zytologischen Proben mittels Feinnadelaspiration oder Bürstenabstrich stellt eine valide Alternative dar, falls keine andere Methode zur Gewebeentnahme möglich ist (11). Falls eine eindeutige Klärung über minimalinvasive Methoden nicht möglich ist, sollte eine chirurgische Biopsie durchgeführt werden. Neben der phänotypischen Charakterisierung der Erkrankung findet auch auf Grundlage der bildgebenden Diagnostik die Einteilung in das Tumorstadium statt (4). Da die Metastasenbildung in fast allen Regionen des Körpers möglich ist, wird nach Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose eines primären Lungenkarzinoms und der Differenzierung des NSCLC durch die Pathologie eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung der klinischen Symptome empfohlen (1). Für die Stadieneinteilung werden weitere bildgebende Untersuchungen (z. B. CT, PET/CT und Fluorodesoxyglukose-PET sowie eine MRT des Gehirns) erforderlich (4).

Histologische Subtypen und Einteilung der Krankheitsstadien

Auf der Grundlage distinkter zellmorphologischer Merkmale werden Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterteilt. Die Basis der histopathologischen Typisierung bildet die jeweils gültige Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) (12, 13). Es werden in der 5. Auflage der WHO-Klassifikation die folgenden Gruppen epithelialer Tumoren unterschieden: Papillome, Adenome, glanduläre Vorläufer-Läsionen, Adenokarzinome, plattenepitheliale Vorläufer-Läsionen, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome, adenosquamöse Karzinome, sarkomatoide Karzinome, andere epitheliale Tumoren sowie Tumoren vom Speicheldrüsentyp (4). Phänotypisch wird zwischen dem SCLC sowie dem NSCLC unterschieden. Das SCLC stellt eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren dar, welche sich durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsaktivität

auszeichnet (14) und aufgrund der frühen Metastasierungsneigung die schlechteste Prognose aufweist (3).

Das NSCLC wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese Einteilung hilft, die Prognose der Erkrankten abzuschätzen sowie die Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse der jeweiligen Patientin bzw. des Patienten festzulegen (1). Die Stadieneinteilung (*Staging*) des Lungenkarzinoms erfolgt anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation und der Kriterien der *Union for International Cancer Control* (UICC) (4, 15).

Die der Zulassungsstudie AEGEAN zugrundeliegende 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde vom *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)/*American Joint Committee of Cancer* (AJCC) erarbeitet und der UICC zur Verfügung gestellt. Sie basiert auf der Auswertung von nahezu 100.000 Patient:innen-Datensätzen der Jahre 1999-2010. Seit dem 01. Januar 2017 ist diese Klassifikation in Kraft (4, 16, 17).

Die TNM-Klassifikation ist eine mehrdimensionale Einteilung, die unterschiedliche Schweregrade nach Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) sowie der Fernmetastasen (M) angibt. Diese Einteilung ist der beste Indikator für die Überlebensprognose der Patient:innen und ist somit ebenfalls entscheidend für die Wahl der Therapie (4).

Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation (8. Auflage, Januar 2017^a)

Deskriptor	Definition
Tis	- Carcinoma in situ
T1	- Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt - T1a(mi): Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser) - T1a: Größter Durchmesser ≤ 1 cm - T1b: Größter Durchmesser > 1 cm aber ≤ 2 cm - T1c: Größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm
T2	- Größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm oder - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina oder - Infiltration der viszeralen Pleura oder - Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen - T2a: Größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 4 cm - T2b: Größter Durchmesser > 4 cm aber ≤ 5 cm

Deskriptor	Definition
T3	- Größter Durchmesser ≥ 5 cm, aber ≤ 7 cm oder - Infiltration von Thoraxwand (inklusive der parietalen Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietalem Perikard oder - Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	- Größter Durchmesser > 7 cm oder - Mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder - Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N0	- Keine Lymphknotenmetastase(n)
N1	- Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	- Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	- Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M0	- Keine Fernmetastase(n)
M1	- Fernmetastase(n) - M1a: Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder - Pleura mit knotigem Befall oder - Maligner Pleuraerguss oder - Maligner Perikarderguss - M1b: Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ - M1c: Mehrere extrathorakale Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
Quelle: Modifiziert nach (4) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Basierend auf der Kombination der drei Deskriptoren (TNM) wird das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien eingeteilt. Eine Übersicht über die Einteilung der Krankheitsstadien anhand der 8. Auflage der TNM-Klassifikation ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC
(8. Auflage, Januar 2017^a)

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a/b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c
Quelle: Modifiziert nach (4) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die T-Deskriptoren beschreiben die Ausdehnung des Primärtumors, bei der zur Differenzierung vorrangig die größte Tumorausdehnung eine Rolle spielt, der Befall von umliegendem Gewebe jedoch ebenfalls berücksichtigt wird (18). Die N-Deskriptoren beschreiben das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und die M-Deskriptoren das Vorhandensein von Fernmetastasen (19).

Die Stadien I und II beschreiben die frühen Stadien der NSCLC-Erkrankung und ab Stadium III Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (15, 16). Die frühen Stadien und meist auch die lokal fortgeschrittenen Stadien gelten in der Regel als operabel. Dies trifft auf die fortgeschrittenen/metastasierten Stadien nicht mehr zu. Stadium IV wird unterteilt in IVA und

IVB, je nachdem, ob sich Fernmetastasen in verschiedenen Körperregionen gebildet haben (4, 18).

Aufgrund der hohen Heterogenität der Tumoren im Stadium IIIA erfolgt zusätzlich zur TNM-Klassifikation eine weitere Subklassifizierung nach Robinson, die ebenfalls zur klinischen Therapieentscheidung herangezogen wird (Tabelle 3-3) (1, 20).

Tabelle 3-3: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer mediastinalen Lymphknotenstation (intraoperativer Schnellschnitt) und ggf. Abbruch des Eingriffs ohne Resektion
IIIA ₃ ^a	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie), potentiell resektabel
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; nicht resektabel
a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll. Quelle: (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Ein weiterer grundlegender Faktor für die Therapiewahl bei Lungenkarzinom ist der Allgemeinzustand der Patient:innen (4). Ein übliches Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist der *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) (Tabelle 3-4) (1).

Tabelle 3-4 ECOG-PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands

ECOG-PS	Erklärung/Beschreibung
0	Uneingeschränkt aktiv, fähig alle Aktivitäten uneingeschränkt wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengender Arbeit, aber gehfähig und in der Lage, Arbeit zu verrichten, die leicht ist oder im Sitzen durchgeführt werden kann, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50% der Wachzeit wird außerhalb des Bettes verbracht.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50 % der Wachzeit wird im Bett oder in einem Stuhl verbracht.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
Quelle: (21) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Molekulare Klassifikation des NSCLC

Im Anschluss an die Tumordiagnose und die histologische Untersuchung soll in den frühen Stadien des NSCLC (IB-IIIa) anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/ der Tumorzellen eine molekularpathologische Testung auf EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen (bei Tumoren ≥ 4 cm) erfolgen (4). Das Vorhandensein dieser Marker ist ausschlaggebend für die Therapieauswahl, da Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen mit entsprechenden zielgerichteten Therapien (in der Regel als adjuvante Therapie nach R0-Resektion) behandelt werden sollen (4). Es wird davon ausgegangen, dass etwa 7,0-14,2% der NSCLC-Patient:innen eine EGFR-Mutation aufweisen und etwa 2,0-5,1% eine ALK-Translokation (siehe Abschnitt 3.2.4). Vom vorliegenden Anwendungsgebiet für Durvalumab sind Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nicht umfasst.

Zielpopulation

Durvalumab ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie angezeigt zur neoadjuvanten Behandlung sowie nach erfolgter Resektion als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen 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 aufgeführt. Sie spiegeln eine Patientenpopulation mit einer Erkrankung des Stadiums IIA bis IIIB (N2) gemäß den Kriterien nach AJCC/UICC, 8. Auflage wider (22).

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.

Therapieempfehlungen und -ziele

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 (1, 4). Vom vorliegenden AWG sind Patient:innen erfasst, die in kurativer Intention behandelt werden, und bei denen eine perioperative Systemtherapie angezeigt ist.

Die Tumore in den frühen Stadien I-IIIa (TNM-Klassifikation der AJCC/UICC, 8. Auflage) gelten grundsätzlich als resektabel, während eine Resektion ab dem Stadium IIIB nur noch für wenige Patient:innen (T3/N2) eine Option darstellt (1, 4, 17). Die Entscheidung über die technische Resektabilität des Tumors wird unter Berücksichtigung der Lage sowie Größe des Tumors, einer eventuellen Infiltration des Primärtumors in Nachbarstrukturen oder -organe und der Anzahl und Lage von Lymphknotenmetastasen sowie unter kritischer Abwägung der differentialtherapeutischen Optionen in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen (1, 4). Patient:innen, die als operabel eingestuft werden und Aussicht auf eine vollständige chirurgische Tumoresektion (R0-Resektion) haben, werden in kurativer Intention behandelt.

Gemäß S3-Leitlinie sollen NSCLC-Patient:innen mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) in der Neoadjuvanz, wenn möglich, eine kombinierte Immunchemotherapie erhalten. Die Therapie kann dabei abhängig vom Zulassungsstatus postoperativ fortgesetzt werden (4). In der alleinigen Neoadjuvanz steht den Patient:innen mit einer Tumor-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ prinzipiell die Kombination aus dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab und einer Chemotherapie zur Verfügung (4). Da im vorliegenden AWG jedoch von einer Therapieentscheidung für eine perioperative Behandlung vor dem Therapiebeginn ausgegangen wird, ist die rein neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab keine relevante Therapieoption und wird hier nicht weiter betrachtet. Seit kurzem ist Nivolumab auch für die perioperative Behandlung von Patient:innen mit einer Tumor-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zugelassen, Erfahrungen aus der Versorgung fehlen jedoch noch, sodass der Stellenwert dieser Therapie noch nicht bewertet werden kann (23). Für alle Patient:innen, unabhängig vom Tumor-PD-L1-Expressionstatus steht seit dem 25.03.2024 die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab zur Verfügung, bei der die präoperativ in Kombination mit einer Chemotherapie begonnene Immuntherapie nach der Resektion als Monotherapie in der adjuvanten Phase bis zum Erreichen der vorgesehenen Anzahl an Dosen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen sollte (24).

Daneben sind die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab für die adjuvante Therapiesituation zugelassen, welche gemäß Zulassung allerdings nur nach adjuvanter Chemotherapie Anwendung finden (24, 25). Dabei sieht die S3-Leitlinie eine adjuvante Chemotherapie nur angezeigt, sofern zuvor keine neoadjuvante Therapie stattgefunden hat (4). Da für die Patient:innen im vorliegenden AWG neben der Resektabilität des Tumors und der allgemeinen Operabilität auch die Entscheidung für eine perioperative Therapie als Voraussetzung gilt, sind auch diese Therapieoptionen nicht relevant.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Das Lungenkarzinom ist mit rund 60.000 Neuerkrankungen im Jahr eine der häufigsten Krebsarten in Deutschland und führt darüber hinaus die Statistik der krebisbedingten Todesursachen an (3). Die individuelle Prognose ist dabei insbesondere vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig, wobei etwa die Hälfte der Lungenkarzinome erst im fortgeschrittenen Stadium IV diagnostiziert wird (4). In den frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien I-III erfolgt die Therapie mit kurativem Anspruch. In den Stadien IIA und IIB ist eine Operation in mehr als 60% der Fälle möglich, im Stadium IIIA verringert sich diese Rate auf etwa die Hälfte der Fälle und im Stadium IIIB werden nur noch knapp 20% der Primärfälle operiert. Gemäß Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren konnte im Jahr 2022 der Tumor (im Median) in 92,31% (Stadien IIIA/B) bis 98,64% (Stadien IA/B und IIA/B) der Fälle vollständig reseziert werden (26). Dennoch kann es nach erfolgter R0-Resektion zu einem Wiederauftreten des Tumors (Rezidiv) kommen. Ein solches Rezidiv, häufig im fortgeschrittenen Tumorstadium IV, geht in der Regel mit einer Vielzahl von Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe, Fatigue oder Schmerzen) sowie bei Auftreten von Fernmetastasen mit einer Palliativversorgung und den damit verbundenen Nebenwirkungen einher (4, 6, 27). Die Angst vor einem Rezidiv bzw. das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuches stellt entsprechend eine der größten Belastungen für Krebspatient:innen dar (28). Die psychischen und physischen Folgen eines Rezidivs führen oftmals zu einer deutlichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (27). 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 (4). 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 (29). Innerhalb der ersten drei Jahre ist das Risiko eines Rezidivs dabei am höchsten (30-33). 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 (1). Durch die Hinzunahme der Chemotherapie als begleitende Therapie zu einer Operation konnte die Erfolgsrate gemessen an der 5-Jahres-Überlebensrate nur geringfügig um 5,4% in der Adjuvanz bzw. 5% in der Neoadjuvanz erhöht werden (29, 34).

Aussicht auf eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation bei den frühen NSCLC-Stadien bietet die Hinzunahme von Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren als weitere Therapieoption. Das Ziel besteht darin, mithilfe dieser zielgerichteten Therapien eine

Reduktion der Rückfallraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer gut verträglichen Therapie bestmöglich zu erhalten (1).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombinationstherapie aus Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie

Durch die wachsenden Erkenntnisse zur Tumorbilogie sowie zur grundlegenden Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren konnte eine Vielzahl von Mechanismen offengelegt werden, mithilfe derer es Tumorzellen gelingt, der Kontrolle durch das Immunsystem zu entgehen. Zentral hierfür sind vor allem negativ regulierende Signalwege, die in der T-Zell-vermittelten Immunantwort eine Rolle spielen. Insbesondere die Interaktion des Immuncheckpoints *Programmed Cell Death 1* (PD-1) mit seinem Liganden PD-L1 ist für die Progression von Tumoren relevant und eignet sich somit als Ansatzpunkt für zielgerichtete Immuntherapien. Diese haben zum Ziel, die Immunevasion der Tumorzellen, d. h. die Hemmung der tumorspezifischen Immunantwort, zu verhindern und so eine wirksame Immunantwort gegen den Tumor aufrechtzuerhalten.

Durvalumab blockiert als monoklonaler Antikörper die Interaktion zwischen PD-L1 und PD-1 auf der Oberfläche von T-Zellen und ermöglicht so während der *Priming*-Phase eine verstärkte T-Zell-Aktivierung sowie anschließend in der Effektor-Phase im Tumorgewebe die Aufrechterhaltung der T-Zell-vermittelten Immunantwort (35). Durvalumab zeigte bereits bei der Behandlung von Patient:innen mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem und metastasiertem Lungenkarzinom eine gute Wirksamkeit mit einem gut handhabbaren und bekannten Sicherheitsprofil (36, 37).

Es ist zu erwarten, dass auch NSCLC-Patient:innen mit resezierbaren Tumoren in den frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien von einem immuntherapeutischen Ansatz profitieren. In der neoadjuvanten Therapiesituation liegt das Augenmerk vor allem darauf, durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren die Erfolgsrate der Resektion im Sinne des Erreichens einer pathologischen Komplettremission zu steigern, während die Adjuvanz auf die langfristige Tumorkontrolle durch die Eliminierung von Mikrometastasen und somit das Verhindern von Rezidiven abzielt. Durch die Möglichkeit der perioperativen Immuntherapie können die Vorteile beider Ansätze kombiniert werden (38, 39). In der Neoadjuvanz ergeben sich synergistische Effekte von Checkpoint-Inhibitoren mit der Chemotherapie, wodurch körpereigene tumorspezifische T-Zellen effizient aktiviert werden können. Da der Tumor im Gegensatz zur adjuvanten Therapiesituation noch vorhanden ist, sind auch ausreichend Tumorantigene vorhanden, um eine robuste und breite T-Zell-Expansion auszulösen, von der die Patient:innen nachhaltig profitieren (40). In vielen Fällen kann mittels neoadjuvanter Immunchemotherapie die Tumorgroße in einem Maße reduziert werden, das den Umfang der anschließenden Operation reduziert und die Wahrscheinlichkeit für einen nur minimal-invasiven Eingriff und das Erreichen einer pathologischen Komplettremission erhöht (39). Zusätzlich können bereits in der Neoadjuvanz aktivierte tumorspezifische T-Zellen Mikrometastasen eliminieren. Durch die adjuvante Weiterführung der Immuntherapie wird die Eliminierung der Mikrometastasen auch postoperativ effektiv fortgesetzt: die bereits

vorhandenen tumorspezifischen T-Zellklone können sich systemisch verteilen und so auch entfernte Tumorherde erreichen (38, 39). Das frühe *Priming* tumorspezifischer T-Zellen in der neoadjuvanten Phase kann zudem einem postoperativen Wachstum von Metastasen vorbeugen, das durch eine gehemmte Immunantwort bedingt durch den Operationsstress begünstigt wird (39). Auch auf möglicherweise freigesetzte Tumorzellen während der Operation kann eine neoadjuvant eingesetzte immunonkologische Behandlung die körpereigene Immunabwehr bereits vorbereiten (41, 42). Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil einer neoadjuvanten Immuntherapie besteht zudem in einer sehr hohen Compliance für die Therapie. Einerseits liegt dies daran, dass die Tumore noch vorhanden sind, wodurch der vorhandene Behandlungsdruck bei den Patient:innen noch verstärkt wird. Andererseits kann der Allgemeinzustand der Patient:innen nach der Operation verschlechtert sein und sich negativ auf die Compliance auswirken, sodass die neoadjuvante Gabe diesbezüglich, insbesondere unter gleichzeitigem Einsatz einer Chemotherapie, einen Vorteil bietet (38).

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie AEGEAN bestätigen die genannten Vorteile einer neoadjuvanten Immuntherapie mit Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie 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 (43).

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

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 NSCLC 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, 3).

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 (3).

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-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)		
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.						
* In „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ (14. Ausgabe) gibt es keine Aussage zur Inzidenz für 2021						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: Robert Koch-Institut, 2023 (3)						

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 3-6). Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2020 bei Frauen bei 69 Jahren und bei Männern bei 70 Jahren (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-6: 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 3-5).

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 (3).

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 3-7). Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist mit 32.199 Erkrankten die höchste Fallzahl auf.

Tabelle 3-7: 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.

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 3-8). Um die unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, wird die Inzidenz für Frauen und Männer separat angegeben.

Tabelle 3-8: 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	22.139
	männlich	90,1	36.591
2017	weiblich	53,1	22.223
	männlich	89,1	36.346
2018	weiblich	54	22.679
	männlich	88,5	36.182
2019	weiblich	57	23.979
	männlich	88,4	36.230
2020	weiblich	55,4	23.358
	männlich	85	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 3-8 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 diese Trends weiter fortsetzen, werden die erwarteten Inzidenzraten für das Jahr 2025 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:

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Frauen): } y = 0,7083x - 1375,1 \text{ (R}^2=0,7274\text{)}$$

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Männer): } y = -1,4845x + 3083,9 \text{ (R}^2=0,8621\text{)}$$

Die Gleichungen zeigen ein hohes Bestimmtheitsmaß (R^2). Mithilfe der Gleichungen wurden für das Jahr 2025 die in Tabelle 3-9 aufgeführten rohen Inzidenzraten berechnet.

Um die Fallzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2025 zu berechnen, wurden die jeweiligen rohen Raten mit der vom statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6) (44) multipliziert. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3-9:

Tabelle 3-9: Prognostizierte rohe Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl für das Jahr 2025

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. Quelle: (2, 44)				

Für das Jahr 2025 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 57.880 Neuerkrankungen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
Durvalumab	436-4.996	383-4.391

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit erhöhtem Rezidivrisiko und ohne bekannte EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (22). 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 NSCLC im Speziellen. Die für die Therapie mit Durvalumab in Frage kommende Zielpopulation wird daher im Folgenden basierend auf Angaben zum Lungenkarzinom im Allgemeinen abgeleitet und die Zielpopulation schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 2).

Bei selbst berechneten Anteilswerten werden jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Zahlen dargestellt, aber der exakte Wert jeweils für die weiteren Rechenschritte verwendet. Patientenzahlen 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 Patientenzahlen lassen sich dem beigegeführten Excel-Modell entnehmen (45).

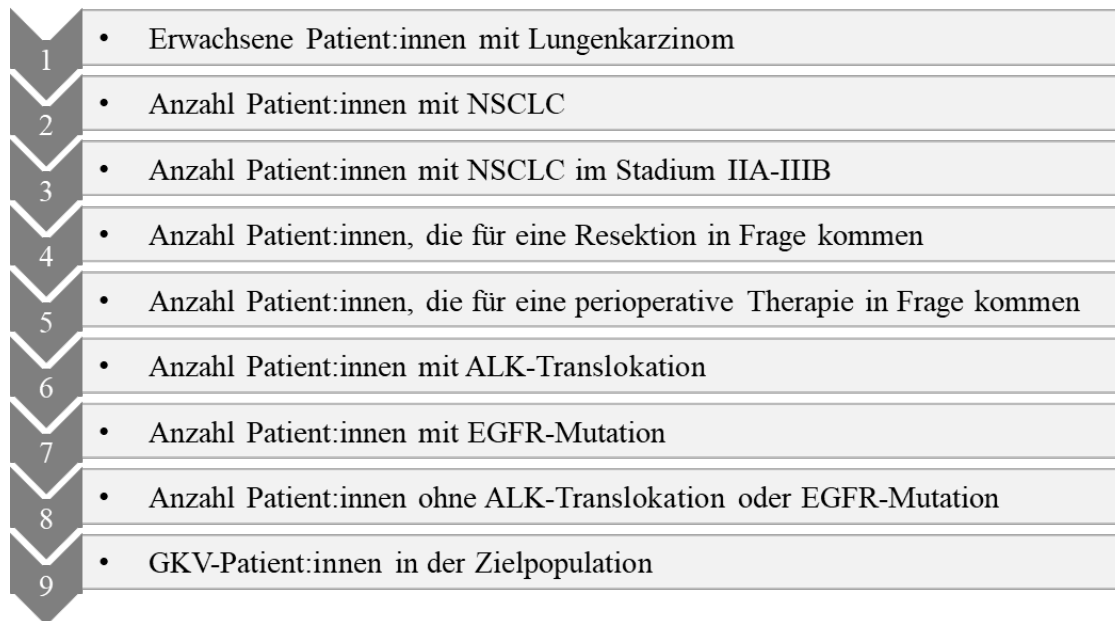


Abbildung 2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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 im 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 allein (0-17 Jahre). Der Anteil der 0-19-Jährigen ist mit <0,1% für das Jahr 2022 jedoch sehr gering (siehe Tabelle 3-6) und wird in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt.

2. Anzahl Patient:innen mit NSCLC

Der Anteil der Patient:innen mit NSCLC an Patient:innen mit Lungenkarzinom kann 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" entnommen werden (Abschnitt 5.2.2, Seite 32). Hier wird der Anteil der Patient:innen mit NSCLC mit 73,6% bis 83,6% angegeben (46). Die Spanne ergibt sich daraus, dass 26.171 der insgesamt 261.707 erfassten Lungenkarzinom-Fälle anhand ihrer Morphologie-Codes weder eindeutig dem NSCLC noch dem SCLC zugeordnet werden konnten. Für die Untergrenze wurden diese nicht eindeutig klassifizierten Fälle als "nicht zugeordnet" betrachtet und lediglich der Anteil der gesicherten NSCLC-Fälle an allen erfassten Fällen ($192.493/261.707=73,55\%$) berechnet. Für die Obergrenze wurden die nicht eindeutig

klassifizierten Fälle der NSCLC-Gruppe zugeordnet, sodass sich ein höherer Anteil der NSCLC-Fälle an allen erfassten Fällen ergibt ($218.664/261.707=83,55\%$) (46).

Ein alternatives Vorgehen zur Berechnung des Anteils der NSCLC-Fälle wäre die alleinige Betrachtung der eindeutig zugeordneten 235.536 Fälle als Grundgesamtheit. Hieraus ergibt sich ein Anteilswert von 81,73% ($192.493/235.536$ Fälle).

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten wurde die vom IQWiG berechnete Spanne von 73,6% bis 83,6% bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab vom G-BA herangezogen und wird daher auch im vorliegenden Dossier als valide Abschätzung für den Anteil der Patient:innen mit NSCLC angesehen (47). Unter Anwendung dieses Anteils auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl ergibt sich eine Spanne von 42.600-48.388 Patient:innen, die im Jahr 2025 neu an NSCLC erkrankt sind.

3. Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIA-IIIIB

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich im Stadium IIA-IIIIB gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation. Der Anteil der Patient:innen in den einzelnen Stadien kann der Kennzahlenauswertung 2024 aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) entnommen werden (Seite 8). Für das Stadium IIA ergibt sich ein Anteil von 1,81% der Primärfälle ($478/26.381$ Patient:innen) und für das Stadium IIB ein Anteil von 6,83% der Primärfälle ($1.802/26.381$ Patient:innen). In den Stadien IIIA bzw. IIIB ergeben sich Anteile von 11,02% ($2.906/26.381$ Patient:innen) bzw. 8,54% ($2.252/26.381$ Patient:innen) (26). Dies entspricht zusammengenommen einer Spanne von 12.011-13.643 Patient:innen in den Stadien IIA-IIIIB.

4. Anzahl Patient:innen, die für eine Resektion in Frage kommen

Nicht alle Patient:innen mit einem NSCLC, die in Stadium IIA bis IIIB klassifiziert werden, können auch tatsächlich operiert werden. Bei der Beurteilung eines NSCLC als resezierbar oder nicht-resezierbar spielen auch noch andere Faktoren als die reine Tumorklassifizierung eine bedeutende Rolle – zum Beispiel Alter und körperlicher Allgemeinzustand der Betroffenen, etwaige vorhandene Komorbiditäten und auch persönliche Präferenzen (vgl. auch Abschnitt 3.2.2). Zur Bestimmung des Anteils an Patient:innen mit einem NSCLC im Stadium IIA bis IIIB, die für eine Resektion in Frage kommen, werden Daten aus der aktuellen Behandlungspraxis in Deutschland zugrunde gelegt.

Dem für Schritt 3 herangezogenen Jahresbericht der DKG kann auch der Anteil operativer Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion pro Stadium entnommen werden (Seite 8). Für das Stadium IIA beträgt der Anteil operativer Primärfälle 67,15% ($321/478$ Patient:innen) und für das Stadium IIB 70,14% ($1.264/1.802$ Patient:innen). In den Stadien IIIA und IIIB betragen die Anteile 46,63% ($1.355/2.906$ Patient:innen) bzw. 19,32% ($435/2.252$ Patient:innen) (26). Hieraus ergibt sich eine Spanne von 5.450-6.190 Patient:innen in den Stadien IIA-IIIIB, die in der Praxis für eine Resektion in Frage kommen.

5. Anzahl Patient:innen, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Entscheidung für eine perioperative Therapie der Patient:innen bereits getroffen wurde und keine rein neoadjuvante Therapie eingesetzt wird. Da jedoch noch keine Evidenz aus der Versorgung zum Einsatz perioperativer Therapien vorliegt, wird als Annäherung Evidenz zum derzeitigen Einsatz neoadjuvanter Therapien herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass derzeit mit neoadjuvanten Therapien behandelte Patient:innen in Zukunft grundsätzlich auch eine perioperative Therapie erhalten können und umgekehrt keine zusätzlichen Patient:innen für eine perioperative Therapie, aber nicht für eine neoadjuvante Therapie in Frage kommen. Im Folgenden wird die Zielpopulation daher eingeschränkt auf Patient:innen, die zum Stand der aktuellen Evidenzlage eine neoadjuvante Therapie erhalten.

Um den aktuellen Veränderungen in der Versorgung durch die Neuzulassung von adjuvanten, neoadjuvanten und perioperativen Immuntherapien Rechnung zu tragen (siehe Abschnitt 3.2.2), wird zur Abschätzung der Patientenzahlen in diesem Schritt eine Spanne angelegt.

Als Untergrenze wird dabei der Anteil der Patient:innen herangezogen, die bisher eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Aktuelle Angaben hierzu wurden im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab dem vierten Quartalsreport NSCLC Stage I-III 2023 des *Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients* (CRISP)-Registers entnommen (48). Durch Anwendung der dort angegebenen Anteilswerte für die Stadien IIA, IIB, IIIA und IIIB (0%; 4,7%; 11,9%; 18,9%) auf die Untergrenze der in Schritt 4 berechneten Patientenzahlen in den einzelnen Stadien ergibt sich eine Anzahl von 489 Patient:innen, die bisher eine neoadjuvante Therapie erhalten und somit auch eine perioperative Therapie erhalten könnten.

Für die Obergrenze wird dagegen die Annahme getroffen, dass nahezu alle Patient:innen in den betrachteten Stadien, bei denen eine Resektion durchgeführt wird, grundsätzlich auch für ein perioperative oder neoadjuvante Therapie in Frage kommen. Somit wird als Obergrenze für die Anzahl der Patient:innen, die eine perioperative Therapie erhalten, die Obergrenze von 6.190 Patient:innen aus Schritt 4 herangezogen und es ergibt sich insgesamt eine Spanne von 489-6.190 Patient:innen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der Patient:innen, die in der Versorgung in Deutschland eine neoadjuvante Therapie erhalten und zukünftig eine perioperative Therapie erhalten könnten, aktuell am unteren Ende dieser Spanne befindet und sich in den kommenden Jahren erhöhen wird. Wie schnell der Anstieg des Anteilswertes ausfallen wird, kann jedoch nicht valide abgeschätzt werden. Auch wenn der Stellenwert der neu zugelassenen neoadjuvanten und perioperativen Immuntherapien in Zukunft vermutlich steigen wird, ist davon auszugehen, dass auch etablierte adjuvante Behandlungsregime weiterhin zum Einsatz kommen. Auch innerhalb der Patientengruppe, die grundsätzlich für eine neoadjuvante oder perioperative Therapie in Frage kommt, können die zukünftigen Anteile der rein neoadjuvant behandelten und der perioperativ behandelten Patient:innen derzeit nicht

abgeschätzt werden. Da rein neoadjuvant behandelte Patient:innen nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind, reduziert sich die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation hierdurch noch einmal. Zudem wäre bei einem Teil der Patient:innen aufgrund von Kontraindikationen auch in Zukunft keine perioperative Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Durvalumab angezeigt.

Insgesamt wird für die kommenden Jahre und insbesondere für das Jahr 2025 von einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahlen durch die Obergrenze der Spanne ausgegangen.

6. Anzahl Patient:innen mit ALK-Translokation

Patient:innen mit NSCLC, die eine ALK-Translokation aufweisen, sind nicht von der Zulassung umfasst und werden daher von der Größe der Zielpopulation abgezogen. In Übereinstimmung mit bisherigen Beschlüssen zur Nutzenbewertung in der Indikation NSCLC wird für den Anteil der Patient:innen mit ALK-Translokation eine Spanne von 2,0-5,1% angesetzt (49, 50). Dies entspricht einer Anzahl von 10-316 Patient:innen mit ALK-Translokation.

7. Anzahl Patient:innen mit EGFR-Mutation

Patient:innen mit NSCLC, die eine EGFR-Mutation aufweisen, sind ebenfalls nicht von der Zulassung umfasst und werden daher ebenfalls von der Größe der Zielpopulation abgezogen. In vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung in der Indikation NSCLC wurde für den Anteil der Patient:innen mit EGFR-Mutation eine Spanne von 10,3-14,2% angenommen (49, 50). Einer Publikation von Frost *et al.* aus dem Jahr 2022 ist zudem ein Anteilswert von 8,8% zu entnehmen, der auf Daten von über 25.000 Patient:innen in Deutschland beruht (Abbildung 3, Seite 5) (51). Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von 8,8-14,2%, was einer Anzahl von 43-879 Patient:innen mit EGFR-Mutation entspricht.

8. Anzahl Patient:innen ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation

Zur Bestimmung der Patientengruppe mit NSCLC ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation werden die in Schritt 6 und 7 berechneten Patientenzahlen von der Patientengruppe „Anzahl Patient:innen, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten“ (Schritt 5) abgezogen. Dadurch ergibt sich eine Spanne von 436-4.996 Patient:innen in der Zielpopulation.

GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

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 betrug im Jahresdurchschnitt 2024 74.489.400 Versicherte (52). Auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 beträgt die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2024 84.746.132 Einwohner:innen (53). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 87.90% errechnen.

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-11 schrittweise die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Zielpopulation ergibt sich eine geschätzte Zahl von 383-4.391 GKV-Patient:innen.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet

Population	Anteil in %		Anzahl Patient:innen		Quellen
	Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze	
Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom	-	-	57.880		(2, 45)
Schritt 2: Anzahl Patient:innen mit NSCLC	73,6%	83,6%	42.600	48.388	(46)
Schritt 3a: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIA	1,81%	1,81%	772	877	(26)
Schritt 4a: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIA, die für eine Resektion in Frage kommen	67,15%	67,15%	518	589	(26)
Schritt 5a: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIA, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen	0%	100%	0	589	(48)
Schritt 3b: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIB	6,83%	6,83%	2.910	3.305	(26)
Schritt 4b: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIB, die für eine Resektion in Frage kommen	70,14%	70,14%	2.041	2.318	(26)
Schritt 5b: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIB, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen	4,7%	100%	96	2.318	(48)
Schritt 3c: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIA	11,02%	11,02%	4.693	5.330	(26)
Schritt 4c: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIA, die für eine Resektion in Frage kommen	46,63%	46,63%	2.188	2.485	(26)
Schritt 5c: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIA, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen	11,9%	100%	260	2.485	(48)
Schritt 3d: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIB	8,54%	8,54%	3.637	4.131	(26)
Schritt 4d: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIB, die für eine Resektion in Frage kommen	19,32%	19,32%	702	798	(26)

Population	Anteil in %		Anzahl Patient:innen		Quellen
	Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze	
Schritt 5d: Anzahl Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIB, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen	18,9%	100%	133	798	(48)
Summe 5a-5d Anzahl Patienten mit NSCLC im Stadium IIA-IIIB, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen			489	6.190	-
Schritt 6: Anzahl Patient:innen mit ALK-Translokation	2,0%	5,1%	10	316	(49, 50)
Schritt 7: Anzahl Patient:innen mit EGFR-Mutation	8,8%	14,2%	43	879	(49-51)
Schritt 8: Anzahl Patient:innen ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation			436	4.996	-
GKV Patient:innen in der Zielpopulation	78,90%	87,90%	383	4.391	(52, 53)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Einordnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation im Vergleich zu bisherigen Beschlüssen zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Es liegen bisher zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung in vergleichbaren Anwendungsgebieten vor, der Beschluss zu Nivolumab (neoadjuvante Therapie) aus dem Jahr 2023 (54) und der Beschluss zu Pembrolizumab (perioperative Therapie) aus dem Jahr 2024 (55).

Dem Beschluss zu Nivolumab ist eine Anzahl von 110-990 Patient:innen für das Anwendungsgebiet "Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie" zu entnehmen. Diese Patientengruppe stellt nur einen Teil des hier betrachteten Anwendungsgebiets dar, die Anzahl der Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ wurde im Beschluss nicht angegeben. Den Tragenden Gründen zum Beschluss ist jedoch zu entnehmen, dass die Angaben aus dem Dossier des pU herangezogen wurden. Diesen lässt sich ein Anteil der Patient:innen mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ von 54,6% entnehmen, die Anzahl der Patient:innen unabhängig von der PD-L1-Expression (100%) beträgt demnach **201-1.813 Patient:innen** (56).

Im Beschluss zu Pembrolizumab für das Anwendungsgebiet "Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie" sind dagegen getrennte Angaben zu den Patient:innen mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ zu finden. Aufsummiert ergibt sich im Vergleich zum Nivolumab-Verfahren eine deutlich größere Anzahl von **5.090-5.780 Patient:innen** in der Zielpopulation.

Die im vorliegenden Abschnitt hergeleitete Anzahl von **383-4.391 Patient:innen** in der Zielpopulation liegt somit in einer vergleichbaren Größenordnung, wie sie durch die Spanne der beiden Beschlüsse in vergleichbaren Anwendungsgebieten abgebildet wird.

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 vorausberechnete Inzidenz für die Jahre 2026-2030 verwendet. Diese wurde analog zur Inzidenz für das Jahr 2025 mittels linearer Regression berechnet, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Berechnung für die Jahre 2026-2030 finden sich in Tabelle 3-12.

Tabelle 3-12: Prognostizierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl für die Jahre 2026-2030

Jahre	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
2026	weiblich	43.093	59,9	25.820
	männlich	41.684	76,3	31.806
	gesamt	84.778	-	57.626
2027	weiblich	43.130	60,6	26.147
	männlich	41.709	74,8	31.206
	gesamt	84.839	-	57.353
2028	weiblich	43.153	61,3	26.467
	männlich	41.723	73,3	30.597
	gesamt	84.876	-	57.064
2029	weiblich	43.163	62,0	26.779
	männlich	41.724	71,8	29.978
	gesamt	84.887	-	56.757
2030	weiblich	43.160	62,7	27.082
	männlich	41.715	70,4	29.353
	gesamt	84.875	-	56.435

Jahre	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
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/Jahren 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. Quelle: (2, 44)				

Auf diese Ausgangswerte werden jeweils die gleichen Ableitungsschritte und Anteilswerte angewendet wie oben für die Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2025 beschrieben (45). Die resultierenden Werte können Tabelle 3-13 entnommen werden. Es ist ein leichter Rückgang der Patientenzahlen bis zum Jahr 2030 zu verzeichnen.

Tabelle 3-13: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Jahre	Inzidenz	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
2026	57.626	382-4.372
2027	57.353	380-4.351
2028	57.064	378-4.329
2029	56.757	376-4.306
2030	56.435	374-4.281
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 3-14 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 3-14: 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 Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit erhöhtem Rezidivrisiko und ohne bekannte EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	383-4.391
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 hauptsächlich auf Quellen zurückgegriffen, die bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und akzeptiert wurden. Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (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. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 04.06.2025]
3. 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_node. [Zugriff am: 04.06.2025]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
5. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4):605-44.
6. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. 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.
7. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie. 2000;54(8):361-71.

8. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018.
9. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J.* 2012;39(3):685-90.
10. Müller K-M. Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2005.
11. Heukamp LC, Bubendorf L. Zytologie als Material für die Molekularpathologie. *Pathologe.* 2015;36(6):566-71.
12. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;17(3):362-87.
13. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
14. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Deutsches Arzteblatt international.* 2011;108(31-32):525-31.
15. 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. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
16. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
17. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
18. Yang L, Wang S, Zhou Y, Lai S, Xiao G, Gazdar A, et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *Oncotarget.* 2017;8(40):66784-95.
19. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.
20. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;132(3):243S-65S.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology.* 1982;5(6):649-55.
22. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025.
23. Bristol Meyers Squibb. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025.
24. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
25. Roche GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg. Stand: März 2025.

26. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023/ Kennzahlenjahr 2022. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2024-A1_240524.pdf&cid=121191. [Zugriff am: 04.06.2025]
27. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):233-41.
28. Lee Y-H, Hu C-C, Humphris G, Huang I-C, You K-L, Jhang S-Y, et al. Screening for fear of cancer recurrence: instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1101-8.
29. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 2008.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Osimertinib (D-701). Stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-713/2021-11-08_Wortprotokoll_Osimertinib_D-701.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
31. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, Hollis D, Marks LB, Kelsey CR. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *J Thorac Oncol*. 2010;5(2):211-4.
32. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*. 2012;7(4):723-30.
33. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim YH, Kim DK, Park SI, et al. Various recurrence dynamics for non-small cell lung cancer depending on pathological stage and histology after surgical resection. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(7):1327-36.
34. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
35. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1974-82.
36. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6483/2023_03_30_Modul_4_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
37. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Lokal fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2689/2018-10-15_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]

38. Soh J, Hamada A, Fujino T, Mitsudomi T. Perioperative therapy for non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors. *Cancers*. 2021;13(16):4035.
39. Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C, Timotheadou E. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. *Cancers*. 2024;16(9):1619.
40. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nature medicine*. 2020;26(4):475-84.
41. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science (New York, NY)*. 2020;367(6477):eaax0182.
42. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer discovery*. 2016;6(12):1382-99.
43. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gao S, Urban L, et al. OA13.03 Perioperative Durvalumab for Resectable NSCLC (R-NSCLC): Updated Outcomes from the Phase 3 AEGEAN Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(10):S38-S9.
44. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) Stand: 27.05.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 27.05.2025]
45. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2025.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. 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: 04.06.2025]
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
48. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 3A - Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7665/2024_04_19_Modul_3A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
51. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H, Länger F, Nestle U, Schütte W, et al. Lung Cancer in Germany. J Thorac Oncol. 2022;17(6):742-50.
52. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. 2025. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 27.05.2025]
53. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stand 20. Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html?nn=208632>. [Zugriff am: 27.05.2025]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6451/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6864/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
56. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3W - Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-klein zelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6891/2023_07_21_Modul3W_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]

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 3-10 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 3-15 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 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Neoadjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab mit Cisplatin + Gemcitabin oder Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Durvalumab: <i>21-Tage-Zyklus</i> 1.500 mg Durvalumab wird 1-mal alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen als i.v. Infusion über 60 min gegeben	3-4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3-4
		Cisplatin: <i>21-Tage-Zyklus</i> 75 mg/m ² KOF Cisplatin wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben	3-4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3-4
		Carboplatin: <i>21-Tage-Zyklus</i> AUC 5 oder AUC 6 Carboplatin wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 15 - 60 min gegeben	3-4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3-4
		Gemcitabin: <i>21-Tage-Zyklus</i> 1.250 mg/m ² KOF Gemcitabin wird 2-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	3-4 Zyklen	2 Tage je Zyklus	6-8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Paclitaxel: <i>21-Tage-Zyklus</i> 200 mg/m ² KOF Paclitaxel wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 180 min gegeben	3-4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3-4
		Pemetrexed: <i>21-Tage-Zyklus</i> 500 mg/m ² KOF Pemetrexed wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 10 min gegeben	3-4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3-4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab <i>mit</i> Cisplatin + Gemcitabin <i>oder</i> Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Pembrolizumab: <i>21-Tage Zyklus</i> 200 mg Pembrolizumab wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	4
		Pembrolizumab: <i>42-Tage Zyklus</i> 400 mg Pembrolizumab wird 1-mal alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	2 Zyklen	1 Tag je Zyklus	2
		Cisplatin: <i>21-Tage-Zyklus</i> 75 mg/m ² KOF Cisplatin wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Gemcitabin: <i>21-Tage-Zyklus</i> 1.000 mg/m ² KOF Gemcitabin wird 2-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	4 Zyklen	2 Tage je Zyklus	8
		Pemetrexed: <i>21-Tage-Zyklus</i> 500 mg/m ² KOF Pemetrexed wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 10 min gegeben	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	4
Adjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	28-Tage-Zyklus (insgesamt 1-12 Zyklen)			
		1.500 mg Durvalumab wird 1-mal alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 60 min gegeben	1-11 Zyklen <i>Im ersten Jahr^a</i>	1 Tag je Zyklus	1-11
			0-5 Zyklen <i>Im Folgejahr^a</i>	1 Tag je Zyklus	0-5
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	21- Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)			
		200 mg Pembrolizumab wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	8-13 Zyklen <i>Im ersten Jahr^b</i>	1 Tag je Zyklus	8-13
			0-5 Zyklen <i>Im Folgejahr^b</i>	1 Tag je Zyklus	0-5
		42-Tage-Zyklus (insgesamt 7 Zyklen)			
		400 mg Pembrolizumab wird 1-mal alle	4-7 Zyklen <i>Im ersten Jahr^b</i>	1 Tag je Zyklus	4-7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	0-3 Zyklen <i>Im Folgejahr^b</i>	1 Tag je Zyklus	0-3
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> a: 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 postoperativen 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. 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) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 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.					

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

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 (1).

Die zVT für dieses AWG ergibt sich aus den aktuellen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und besteht aus der neoadjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (2). Die Darstellung der zVT erfolgt auf Grundlage des Studienprogramms der Studie KEYNOTE 671 sowie den Angaben in der Fachinformation zu Pembrolizumab (3). Für die Behandlungsmodalitäten des zu bewertenden Arzneimittels (Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie sowie anschließend als Monotherapie) wird auf das Studienprotokoll der AEGEAN-Studie und die Angaben der Fachinformation zurückgegriffen (1, 4).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Durvalumab ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie angezeigt zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten

Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (1).

Neoadjuvante Phase

Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie

Die empfohlene Dosis von Durvalumab in der Neoadjuvanz beträgt 1.500 mg, die parallel zur Chemotherapie an Tag 1 alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) für insgesamt bis zu vier Zyklen als intravenöse (i.v.) Infusion über 60 Minuten gegeben wird (1). Da im Studienprotokoll eine Mindestzahl von drei abgeschlossenen Zyklen als Voraussetzung für die anschließende Operation aufgeführt ist, ergibt sich eine Spanne von 3–4 Zyklen in der Neoadjuvanz (4).

Gemäß Studienprotokoll wird Cisplatin in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin oder Pemetrexed in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen gegeben. Die Dosis von Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m² KOF und wird an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten verabreicht. Pemetrexed wird in der Kombination mit Durvalumab und Cisplatin in einer Dosis von 500 mg/m² KOF als i.v. Infusion einmal alle 3 Wochen über 10 Minuten gegeben.

Neben Cisplatin kann Durvalumab auch kombiniert mit Carboplatin gegeben werden. Dabei beträgt die Dosis von Carboplatin in Kombination mit Durvalumab und Paclitaxel *Area under the Curve* (AUC) 6 und in Kombination mit Durvalumab und Pemetrexed AUC 5. In beiden Fällen wird Carboplatin einmal alle drei Wochen über 15–60 Minuten i.v. infundiert. Paclitaxel wird in dieser Kombination in einer Dosis von 200 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen über 180 Minuten als i.v. Infusion verabreicht. Pemetrexed wird analog zur Kombination mit Cisplatin auch hier mit einer Dosis von 500 mg/m² KOF eingesetzt.

Adjuvante Phase

Durvalumab Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Durvalumab in der Adjuvanz beträgt ebenfalls 1.500 mg, die als i.v. Infusion über 60 Minuten verabreicht wird. Im Gegensatz zur Neoadjuvanz erfolgt die Gabe hier als Monotherapie alle vier Wochen (28-Tage-Zyklus) für bis zu 12 Zyklen. Da einige der Patient:innen in der zulassungsrelevanten AEGEAN-Studie lediglich einen Zyklus Durvalumab in der Adjuvanz erhalten haben, ergibt sich entsprechend eine Spanne von 1–12 Zyklen (4).

Abhängig von der Zyklenzahl in der Neoadjuvanz sowie der Adjuvanz kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab die Behandlungsdauer von einem Jahr überschreiten. Zudem sieht das Studienprotokoll der AEGEAN-Studie bestimmte Übergangsfristen von der Neoadjuvanz über die Operation zur Adjuvanz vor, welche die Behandlungszeit zusätzlich individuell verlängern können. So soll die Operation innerhalb von 40 Tagen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung stattfinden. Postoperativ wird eine Regenerationsphase von 3-10 Wochen empfohlen, bevor die Therapie mit Durvalumab in der Adjuvanz fortgesetzt

werden kann (4). Folglich entfallen von den insgesamt 12 möglichen Gaben 1-11 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Neoadjuvante Phase

Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab entweder 200 mg alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus), die als i.v. Infusion über 30 Minuten gegeben wird. Die Behandlungsdauer ist dabei entsprechend auf vier bzw. zwei Zyklen beschränkt (3).

Cisplatin wird als Platinkomponente der begleitenden Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin oder Pemetrexed in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF über 60 Minuten als i.v. Infusion an Tag 1 alle drei Wochen für insgesamt vier Zyklen eingesetzt. Gemcitabin wird dabei in einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen über 30 Minuten infundiert. Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 10 Minuten einmal alle drei Wochen gegeben.

Adjuvante Phase

Pembrolizumab Monotherapie

Pembrolizumab wird als Monotherapie in der Adjuvanz in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder 400 mg alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als i.v. Infusion über 30 Minuten gegeben. In der Studie KEYNOTE 671 erfolgte die adjuvante Therapie dabei über 13 bzw. 7 Zyklen (3).

Die perioperative Therapie mit Pembrolizumab kann in Abhängigkeit der Übergangsfristen von der Neoadjuvanz über die Operation zur Adjuvanz die Behandlungszeit 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 (5). Somit entfallen bei 13 adjuvanten Gaben im 21-Tage-Zyklus 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr und bei 7 adjuvanten Gaben im 42-Tage-Zyklus 4-7 auf das erste Behandlungsjahr und 0-3 auf das Folgejahr.

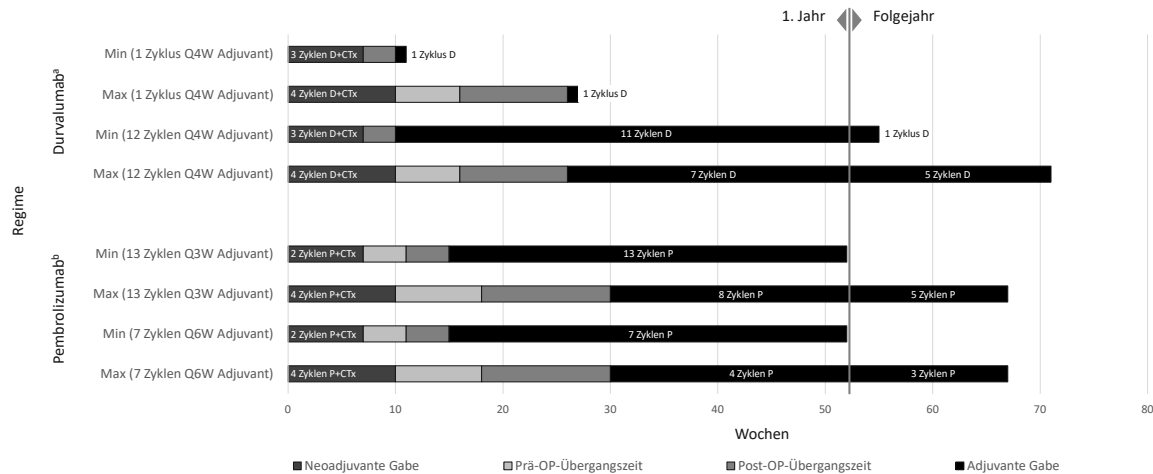


Abbildung 3: Minimale und maximale Therapiedauer (Wochen) in der perioperativen Behandlung.

Dargestellt ist die Zeit in Wochen von der ersten Gabe bis zur letzten Gabe.

a: 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.

b: In Abhängigkeit 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 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) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 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.

Quellen: (1, 5, 6)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
Neoadjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab <i>mit</i> Cisplatin + Gemcitabin <i>oder</i> Cisplatin + Pemetrexed <i>oder</i> Carboplatin + Paclitaxel <i>oder</i> Carboplatin+ Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	3-4	Durvalumab: 1.500 mg: 3 x 500 mg	3 Zyklen x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 9 DFL à 500 mg Durvalumab 4 Zyklen x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 4.500 mg – 6.000 mg
			Cisplatin: 75 mg/m ² KOF (143,25 mg) 150 mg: 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3 Zyklen x 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 50 mg + 3 DFL à 100 mg 4 Zyklen x 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 450 mg – 600 mg

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)
			Carboplatin: AUC 5 (702,22 mg) 750 mg: 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	3 Zyklen x1 DFL à 150 mg + 1 DFL à 600 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 150 mg + 3 DFL à 600 mg 4 Zyklen x1 DFL à 150 mg + 1 DFL à 600 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 150 mg + 4 DFL à 600 mg Jahresverbrauch: 2.250 mg – 3.000 mg
			Carboplatin: AUC 6 (842,66 mg) 900 mg: 2 x 150 mg + 1 x 600 mg	3 Zyklen x2 DFL à 150 mg + 1 DFL à 600 mg Gesamtverbrauch: 6 DFL à 150 mg + 3 DFL à 600 mg 4 Zyklen x2 DFL à 150 mg + 1 DFL à 600 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 150 mg + 4 DFL à 600 mg Jahresverbrauch: 2.700 mg – 3.600 mg
			Gemcitabin: 1.250 mg/m ² KOF (2.387,5 mg) 2.400 mg: 2 x 200 mg + 2 x 1.000 mg	3 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 2 DFL à 200 mg + 2 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 200 mg + 12 DFL à 1.000 mg 4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 2 DFL à 200 mg + 2 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 200 mg + 16 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 14.400 mg – 19.200 mg

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)
			Paclitaxel: 200 mg/m² KOF (382 mg) 400 mg: 1 x 100 mg + 1 x 300 mg	3 Zyklen x 1 DFL à 100 mg + 1 DFL à 300 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 100 mg + 3 DFL à 300 mg 4 Zyklen x 1 DFL à 100 mg + 1 DFL à 300 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 100 mg + 4 DFL à 300 mg Jahresverbrauch: 1.200 mg – 1.600 mg
			Pemetrexed: 500 mg/m² KOF (955 mg) 1.000 mg: 1 x 1.000 mg	3 Zyklen x 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 1.000 mg 4 Zyklen x 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 3.000 mg – 4.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab <i>mit</i> Cisplatin + Gemcitabin <i>oder</i> Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	4 <i>21-Tage-Zyklus</i>	Pembrolizumab: 200 mg: 2 x 100 mg	4 Zyklen x 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 800 mg
			Cisplatin: 75 mg/m² KOF (143,25 mg) 150 mg: 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4 Zyklen x 1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 600 mg
			Gemcitabin: 1.000 mg/m² KOF (1.910 mg) 2.000 mg: 2 x 1.000 mg	4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 2 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 16.000 mg

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)
			Pemetrexed: 500 mg/m² KOF (955 mg) 1.000 mg: 1 x 1.000 mg	4 Zyklen x 1 DFL à 1.000 mg Gesamtverbrauch: 4 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 4.000 mg
		2 <i>42-Tage-Zyklus</i>	Pembrolizumab: 400 mg: 4 x 100 mg	2 Zyklen x 4 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 800 mg
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	28-Tage-Zyklus (insgesamt 1-12 Zyklen)		
		1-11 <i>Im ersten Jahr^a</i>	1.500 mg: 3 x 500 mg	1 Zyklus x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 500 mg 11 Zyklen x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 33 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 1.500 mg – 16.500 mg
		0-5 <i>Im Folgejahr^a</i>	1.500 mg: 3 x 500 mg	5 Zyklen x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 15 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 0 mg – 7.500 mg

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>21-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)</i>		
		8-13 <i>Im ersten Jahr^b</i>	200 mg: 2 x 100 mg	8 Zyklen x 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 100 mg 13 Zyklen x 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 26 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 1.600 mg – 2.600 mg
		0-5 <i>Im Folgejahr^b</i>	200 mg: 2 x 100 mg	5 Zyklen x 2 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 10 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 0 mg – 1.000 mg
		<i>42-Tage-Zyklus (insgesamt 7 Zyklen)</i>		
		4-7 <i>Im ersten Jahr^b</i>	400 mg: 4 x 100 mg	4 Zyklen x 4 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 100 mg 7 Zyklen x 4 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 28 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 1.600 mg – 2.800 mg
		0-3 <i>Im Folgejahr^b</i>	400 mg: 4 x 100 mg	3 Zyklen x 4 DFL à 100 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 0 mg – 1.200 mg

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)
a: 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. b: In Abhängigkeit 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 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) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 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. Quelle: (6)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren auf den Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel sowie auf den Angaben in den deutschen Leitlinien (2). Zusätzlich wurde die Vorgehensweise des G-BA in früheren Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten berücksichtigt (7).

Die Berechnung der Anzahl an adjuvanten Zyklen, die aufgrund von Übergangsfristen auf das erste Behandlungsjahr bzw. das Folgejahr entfallen, basiert auf den Angaben im Studienprotokoll der AEGEAN-Studie bzw. den Angaben im EPAR zu Pembrolizumab (4, 8).

Zur Berechnung der Carboplatin-Dosis wurde die Calvert-Formel herangezogen (9).

Carboplatin-Dosis (mg) = AUC * Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) + 25

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois (1989) (10).

Körperoberfläche (m²) = 0,007184 x Körpergewicht (kg)^{0,425} x Körpergröße (cm)^{0,725}

Laut Mikrozensus 2021 liegt die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Person in Deutschland bei 172,5 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird von 77,7 kg ausgegangen (11). Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer, mit der sich der Jahresverbrauch ermitteln lässt.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cisplatin, Gemcitabin, Paclitaxel und Pemetrexed erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mithilfe der ermittelten durchschnittlichen KOF (1,91 m²). Anschließend werden die auf Grundlage der berechneten Dosen passenden Packungsgrößen unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs ermittelt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklus) pro Jahr multipliziert. Bei allen Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, werden entsprechend alle Dosierungsmöglichkeiten berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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®)	2.105,19 €; 500 mg	1.986,48 € (2.105,19 € - 116,94 € ^a - 1,77 € ^b)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (Hexal)	44,09 €; 50 mg	40,76 € (44,09 € - 1,56 € ^a - 1,77 € ^b)
	76,86 €; 100 mg	71,98 € (76,86 € - 3,11 € ^a - 1,77 € ^b)
Carboplatin (Fresenius Kabi)	83,04 €; 150 mg	77,87 € (83,04 € - 3,40 € ^a - 1,77 € ^b)
	300,84 €; 600 mg	285,33 € (300,84 € - 13,74 € ^a - 1,77 € ^b)
Gemcitabin (AqVida)	28,85 €; 200 mg	26,25 € (28,85 € - 0,83 € ^a - 1,77 € ^b)
	102,35 €; 1.000 mg	89,96 € (102,35 € - 10,62 € ^a - 1,77 € ^b)
Paclitaxel (AxioNovo)	289,47 €; 100 mg	274,50 € (289,47 € - 13,20 € ^a - 1,77 € ^b)
	845,77 €; 300 mg	804,40 € (845,77 € - 39,60 € ^a - 1,77 € ^b)
Pemetrexed (Hexal)	1.124,81 €; 1.000 mg	1.070,20 € (1.124,81 € - 52,84 € ^a - 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab (MSD Sharp & Dohme)	2.743,07 €; 100 mg	2.587,93 € (2.743,07 € - 153,37 € ^a - 1,77 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6)		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-

Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Mai 2025 dar. Sofern mehrere Alternativen von verschiedenen Herstellern zur Verfügung stehen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis pro Milligramm verwendet.

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V 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 3-18 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 3-18: 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
Neoadjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Prä-/ Begleitmedikation		
		Hydratation: 3-4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g/Tag einer 10%igen Mannitollösung	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	3 Zyklen: 6 4 Zyklen: 8

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
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	2	3 Zyklen: 6 4 Zyklen: 8
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Prä-/ Begleitmedikation		
		Dexamethason 4 mg peroral 2x täglich an 3 Tagen	6	3 Zyklen: 18 4 Zyklen: 24
		Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich	kontinuierlich	3 Zyklen: 70 4 Zyklen: 91
		Vitamin B12 1.000 µg i.m.	0,5	3 Zyklen: 1,5 4 Zyklen: 2
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4
		Prä-/ Begleitmedikation		
	Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	2	3 Zyklen: 6 4 Zyklen: 8	
	Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4	
	Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	1	3 Zyklen: 3 4 Zyklen: 4	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4 Zyklen: 4 ^a 2 Zyklen: 2 ^b

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
	(NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4 Zyklen: 4 ^a 2 Zyklen: 2 ^b
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel ^c				
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	28-Tage-Zyklus (insgesamt 1-12 Zyklen)		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1-11 Zyklen: 1 Zyklus: 1 11 Zyklen: 11 Im ersten Jahr ^c 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 5 Im Folgejahr ^c
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1-11 Zyklen: 1 Zyklus: 1 11 Zyklen: 11 Im ersten Jahr ^c 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 5 Im Folgejahr ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder	21-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8-13 Zyklen: 8 Zyklen: 8 13 Zyklen: 13 Im ersten Jahr ^d 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 5 Im Folgejahr ^d

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
	ALK-Translokationen	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	8-13 Zyklen: 8 Zyklen: 8 13 Zyklen: 13 <i>Im ersten Jahr^d</i> 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 5 <i>Im Folgejahr^d</i>
		42-Tage-Zyklus (insgesamt 7 Zyklen)		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4-7 Zyklen: 4 Zyklen: 4 7 Zyklen: 7 <i>Im ersten Jahr^d</i> 0-3 Zyklen: 3 Zyklen: 3 <i>Im Folgejahr^d</i>
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4-7 Zyklen: 4 Zyklen: 4 7 Zyklen: 7 <i>Im ersten Jahr^d</i> 0-3 Zyklen: 3 Zyklen: 3 <i>Im Folgejahr^d</i>

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
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 2 eines 42-Tage-Zyklus c: 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 postoperativen 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. d: 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) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 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. Quelle: (6)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern z. B. bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT 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.

Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (12). Entsprechend den Fachinformationen werden sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT als i.v. Infusion verabreicht, sodass Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen (1, 13-17).

Begründung zu den einzelnen Leistungen***Cisplatin****Prä- und Posthydratation*

Gemäß Fachinformation ist vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Hydratation zu sorgen. Vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9% über einen Zeitraum von 2-12 Stunden durchzuführen, wobei insgesamt ca. 1 Liter zu infundieren ist (2, 14). Nach der Anwendung von Cisplatin soll eine weitere Infusion von 2 Litern über einen Zeitraum von 6-12 Stunden erfolgen. Folglich sollen mindestens 3 Liter und maximal 4,4 Liter infundiert werden.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol

Sofern die zu verabreichende Dosis von Cisplatin über 60 mg/m^2 KOF liegt oder die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt, soll gemäß Fachinformation eine forcierte Diurese veranlasst werden (14). Dies geschieht durch die i.v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung (375 ml einer 10% Mannitollösung).

Paclitaxel*Prämedikation mit Dexamethason, Dimetinden und Cimetidin*

Laut Fachinformation müssen alle Patient:innen vor der Behandlung mit Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erhalten. Hierbei erfolgt die Medikation z. B. mit 20 mg Dexamethason oral (2-mal täglich), 1 mg pro 10 kg Dimetinden (entspricht 7,7 mg) i.v. und Cimetidin 300 mg/Tag i.v. (16).

Pemetrexed*Prä- und Begleitmedikation mit Dexamethason, Folsäure und Vitamin B12*

Gemäß der Fachinformation soll zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden, dass einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entspricht. Zudem sollen die Patient:innen, die mit Pemetrexed behandelt werden zur Reduktion der Toxizität zusätzliche Vitamine erhalten. Darunter fällt die Gabe von Folsäure in einer Dosierung von 350-1.000 µg/Tag, die 7 Tage vor der ersten Behandlung mit Pemetrexed beginnt. Darüber hinaus erhalten die Patient:innen vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie anschließend nach jedem dritten Behandlungszyklus eine intramuskuläre Injektion mit 1.000 µg Vitamin B12 (17).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: 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 (Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
<i>Cisplatin Prä- und Begleitmedikationen</i>	
Hydratation: 3 – 4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung (B. Braun Melsungen)	13,23 € – 22,05 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (Serag Wiessner)	9,60 €
<i>Paclitaxel Prä- und Begleitmedikationen</i>	
Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral (TAD Pharma)	3,07 €
Antihistaminikum Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG (7,7 mg) pro Tag, i.v. (Pharmore)	27,92 €
Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v. (Ratiopharm)	3,83 €
<i>Pemetrexed Prä- und Begleitmedikationen</i>	
Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral (Merck)	1,14 €
Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral (Verla-Pharm)	0,15 – 0,29 €
Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m. (Sanum-Kehlbeck)	0,78 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-19 beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2025), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand 02. Quartal 2025) sowie auf der Hilfstaxe Anlage 3 und dem Beschluss zur Hilfstaxe des G-BA (12, 18).

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (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 3-20: 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
Neoadjuvante Phase			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab <i>mit</i> Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>Durvalumab</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		<i>Cisplatin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		Hydratation: 3 – 4,4 L pro Tag pro Tag isotonische Kochsalzlösung	3 Zyklen: 39,68 € – 66,14 € 4 Zyklen: 52,91 € – 88,18 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung	3 Zyklen: 28,80 € 4 Zyklen: 38,40 €
		<i>Gemcitabin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 600,00 € 4 Zyklen: 800,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	3 Zyklen: 49,80 € 4 Zyklen: 66,40 €
		<i>Durvalumab mit Cisplatin + Gemcitabin</i>	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3 Zyklen: 1.440,98 € – 1.467,44 € 4 Zyklen: 1.921,31 € – 1.956,58 €

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
Durvalumab mit Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>Durvalumab</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		<i>Cisplatin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		Hydratation: 3 – 4,4 L pro Tag pro Tag isotonische Kochsalzlösung	3 Zyklen: 39,68 € – 66,14 € 4 Zyklen: 52,91 € – 88,18 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung	3 Zyklen: 28,80 € 4 Zyklen: 38,40 €
		<i>Pemetrexed</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	3 Zyklen: 24,90 € 4 Zyklen: 33,20 €
		Dexamethason 4 mg peroral zweimal täglich an 3 Tagen	3 Zyklen: 20,56 € 4 Zyklen: 27,41 €
		Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich ^a	3 Zyklen: 10,22 € – 20,44 € 4 Zyklen: 13,29 € – 26,57 €
		Vitamin B12 1.000 µg i.v.	3 Zyklen: 1,17 € 4 Zyklen: 1,56 €

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
Durvalumab mit Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>Durvalumab mit Cisplatin + Pemetrexed</i>	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3 Zyklen: 1.148,03 € – 1.184,71 € 4 Zyklen: 1.530,37 € – 1.578,92 €
		<i>Durvalumab</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		<i>Carboplatin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	3 Zyklen: 24,90 € 4 Zyklen: 33,20 €
		<i>Paclitaxel</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	3 Zyklen: 18,39 € 4 Zyklen: 24,52 €
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v.	3 Zyklen: 83,76 € 4 Zyklen: 111,68 €
		Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	3 Zyklen: 11,49 € 4 Zyklen: 15,32 €

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
		<i>Durvalumab mit Carboplatin + Paclitaxel</i>	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3 Zyklen: 1.161,24 € 4 Zyklen: 1.548,32 €
Durvalumab mit Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>Durvalumab</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 Zyklen: 61,35 € 4 Zyklen: 81,80 €
		<i>Carboplatin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	3 Zyklen: 24,90 € 4 Zyklen: 33,20 €
		<i>Pemetrexed</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3 Zyklen: 300,00 € 4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	3 Zyklen: 24,90 € 4 Zyklen: 33,20 €
		Dexamethason 4 mg peroral zweimal täglich an 3 Tagen	3 Zyklen: 20,56 € 4 Zyklen: 27,41 €
		Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich ^a	3 Zyklen: 10,22 € – 20,44 € 4 Zyklen: 13,29 € – 26,57 €
		Vitamin B12 1.000 µg i.v.	3 Zyklen: 1,17 € 4 Zyklen: 1,56 €
		<i>Durvalumab mit Carboplatin + Pemetrexed</i>	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3 Zyklen: 1.043,10 € – 1.053,32 € 4 Zyklen: 1.390,46 € – 1.403,74 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab mit Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>Pembrolizumab</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	400,00 € ^b oder 200,00 € ^c
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	33,20 € ^b oder 16,60 € ^c
		<i>Cisplatin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	81,80 €
		Hydratation: 3 – 4,4 L pro Tag pro Tag isotonische Kochsalzlösung	52,91 € – 88,18 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung	38,40 €
		<i>Gemcitabin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	800,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	66,40 €
		<i>Pembrolizumab mit Cisplatin + Gemcitabin</i>	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.872,71 € – 1.907,98 €^b oder 1.656,11 € – 1.691,38 €^c

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
Pembrolizumab <i>mit</i> Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>Pembrolizumab</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	400,00 € ^b <i>oder</i> 200,00 € ^c
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	33,20 € ^b <i>oder</i> 16,60 € ^c
		<i>Cisplatin</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	81,80 €
		Hydratation: 3 – 4,4 L pro Tag pro Tag isotonische Kochsalzlösung	52,91 € – 88,18 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung	38,40 €
		<i>Pemetrexed</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	400,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	33,20 €
		Dexamethason 4 mg peroral zweimal täglich an 3 Tagen	27,41 €
		Folsäure 350-1.000 µg peroral täglich ^a	13,29 € – 26,57 €
		Vitamin B12 1.000 µg i.v.	1,56 €
		<i>Pembrolizumab mit Cisplatin + Pemetrexed</i>	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.481,77 € – 1.530,32 €^b <i>oder</i> 1.265,17 € – 1.313,72 €^c

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
Adjuvante Phase			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	28-Tage-Zyklus (insgesamt 1-12 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1-11 Zyklen: 1 Zyklus: 100 € 11 Zyklen: 1.100 € <i>Im ersten Jahr^d</i> 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 500 € <i>Im Folgejahr^d</i>
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1-11 Zyklen: 1 Zyklus: 20,45 € 11 Zyklen: 224,95 € <i>Im ersten Jahr^d</i> 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 102,25 € <i>Im Folgejahr^d</i>
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1-11 Zyklen: 120,45 € – 1.324,95 € <i>Im ersten Jahr^d</i> 0-5 Zyklen: 0,00 € – 602,25 € <i>Im Folgejahr^d</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	21-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	8-13 Zyklen: 8 Zyklen: 800 € 13 Zyklen: 1.300 € <i>Im ersten Jahr^e</i> 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 500 € <i>Im Folgejahr^e</i>

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
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8-13 Zyklen: 8 Zyklen: 66,40 € 13 Zyklen: 107,90 € <i>Im ersten Jahr^e</i> 0-5 Zyklen: 5 Zyklen: 41,50 € <i>Im Folgejahr^e</i>
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	8-13 Zyklen: 866,40 € – 1.407,90 € <i>Im ersten Jahr^e</i> 0-5 Zyklen: 0,00 € – 541,50 € <i>Im Folgejahr^e</i>
		<i>42-Tage-Zyklus (insgesamt 7 Zyklen)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	4-7 Zyklen: 4 Zyklen: 400 € 7 Zyklen: 700 € <i>Im ersten Jahr^e</i> 0-3 Zyklen: 3 Zyklen: 300 € <i>Im Folgejahr^e</i>
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	4-7 Zyklen: 4 Zyklen: 33,20 € 7 Zyklen: 58,10 € <i>Im ersten Jahr^e</i> 0-3 Zyklen: 3 Zyklen: 24,90 € <i>Im Folgejahr^e</i>
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4-7 Zyklen: 433,20 € – 758,10 € <i>Im ersten Jahr^e</i> 0-3 Zyklen: 0,00 € – 324,90 € <i>Im Folgejahr^e</i>

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
a: Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400-800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350-1.000 µg angegeben ist (7). b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus c: Pembrolizumab 400 mg an Tag 2 eines 42-Tage-Zyklus d: 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. e: In Abhängigkeit 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 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) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr und bei 7 adjuvanten Gaben (42-Tage-Zyklus) 4-7 auf das erste Behandlungsjahr und 0-3 auf das Folgejahr. Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6)			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-18 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-19 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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
Neoadjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab mit Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	3-4 Zyklen: 19.611,06 € – 26.148,08 €	3-4 Zyklen: 240,98 € – 356,58 €	3-4 Zyklen: 1.200,00 € – 1.600,00 €	3-4 Zyklen: 21.052,04 € – 28.104,66 €
		3 Zyklen	3 Zyklen	3 Zyklen	3 Zyklen
		Durvalumab: 17.878,32 €	Durvalumab: 61,35 €	Durvalumab: 300,00 €	Durvalumab: 18.239,67 €
		Cisplatin: 338,22 €	Cisplatin: 129,83 € – 156,29 €	Cisplatin: 300,00 €	Cisplatin: 768,05 € – 794,51 €
		Gemcitabin: 1.394,52 €	Gemcitabin: 49,80 €	Gemcitabin: 600,00 €	Gemcitabin: 2.044,32 €
		4 Zyklen	4 Zyklen	4 Zyklen	4 Zyklen
		Durvalumab: 23.837,76 €	Durvalumab: 81,80 €	Durvalumab: 400,00 €	Durvalumab: 24.319,56 €
		Cisplatin: 450,96 €	Cisplatin: 173,11 € – 208,38 €	Cisplatin: 400,00 €	Cisplatin: 1.024,07 € – 1.059,34 €
		Gemcitabin: 1.859,36 €	Gemcitabin: 66,40 €	Gemcitabin: 800,00 €	Gemcitabin: 2.725,76 €

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
Durvalumab <i>mit</i> Cisplatin + Pemetrexed		3-4 Zyklen: 21.427,14 € – 28.569,52 €	3-4 Zyklen: 248,03 € – 378,92 €	3-4 Zyklen: 900,00 € – 1.200,00 €	3-4 Zyklen: 22.575,17 € – 30.148,44 €
		<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>
		Durvalumab: 17.878,32 €	Durvalumab: 61,35 €	Durvalumab: 300,00 €	Durvalumab: 18.239,67 €
		Cisplatin: 338,22 €	Cisplatin: 129,83 € – 156,29 €	Cisplatin: 300,00 €	Cisplatin: 768,05 € – 794,51 €
		Pemetrexed: 3.210,60 €	Pemetrexed: 56,85 € – 67,07 €	Pemetrexed: 300,00 €	Pemetrexed: 3.567,45 € – 3.577,67 €
		<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>
		Durvalumab: 23.837,76 €	Durvalumab: 81,80 €	Durvalumab: 400,00 €	Durvalumab: 24.319,56 €
		Cisplatin: 450,96 €	Cisplatin: 173,11 € – 208,38 €	Cisplatin: 400,00 €	Cisplatin: 1.024,07 € – 1.059,34 €
		Pemetrexed: 4.280,80 €	Pemetrexed: 75,46 € – 88,74 €	Pemetrexed: 400,00 €	Pemetrexed: 4.756,26 € – 4.769,54 €

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
Durvalumab mit Carboplatin + Paclitaxel		3-4 Zyklen: 22.438,23 € – 29.917,64 €	3-4 Zyklen: 261,24 € – 348,32 €	3-4 Zyklen: 900,00 € – 1.200,00 €	3-4 Zyklen: 23.599,47 € – 31.465,96 €
		<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>
		Durvalumab: 17.878,32 €	Durvalumab: 61,35 €	Durvalumab: 300,00 €	Durvalumab: 18.239,67 €
		Carboplatin: 1.323,21 €	Carboplatin: 24,90 €	Carboplatin: 300,00 €	Carboplatin: 1.648,11 €
		Paclitaxel: 3.236,70 €	Paclitaxel: 174,99 €	Paclitaxel: 300,00 €	Paclitaxel: 3.711,69 €
		<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>
		Durvalumab: 23.837,76 €	Durvalumab: 81,80 €	Durvalumab: 400,00 €	Durvalumab: 24.319,56 €
		Carboplatin: 1.764,28 €	Carboplatin: 33,20 €	Carboplatin: 400,00 €	Carboplatin: 2.197,48 €
Durvalumab mit Carboplatin + Pemetrexed		3-4 Zyklen: 22.178,52 € – 29.571,36 €	3-4 Zyklen: 143,10 € – 203,74 €	3-4 Zyklen: 900,00 € – 1.200,00 €	3-4 Zyklen: 23.221,62 € – 30.975,10 €
		<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>	<i>3 Zyklen</i>
		Durvalumab: 17.878,32 €	Durvalumab: 61,35 €	Durvalumab: 300,00 €	Durvalumab: 18.239,67 €
		Carboplatin: 1.089,60 €	Carboplatin: 24,90 €	Carboplatin: 300,00 €	Carboplatin: 1.414,50 €
		Pemetrexed: 3.210,60 €	Pemetrexed: 56,85 € – 67,07 €	Pemetrexed: 300,00 €	Pemetrexed: 3.567,45 € – 3.577,67 €
		<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>	<i>4 Zyklen</i>
		Durvalumab: 23.837,76 €	Durvalumab: 81,80 €	Durvalumab: 400,00 €	Durvalumab: 24.319,56 €
		Carboplatin: 1.452,80 €	Carboplatin: 33,20 €	Carboplatin: 400,00 €	Carboplatin: 1.886,00 €
		Pemetrexed: 4.280,80 €	Pemetrexed: 75,46 € – 88,74 €	Pemetrexed: 400,00 €	Pemetrexed: 4.756,26 € – 4.769,54 €

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
Durvalumab mit platinbasierter Chemotherapie		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten			21.052,04 € – 31.465,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab mit Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	22.593,76 €	256,11 € – 307,98 €	1.400,00 € – 1.600,00 €	24.249,87 € – 24.501,74 €
		Pembro-lizumab: 20.703,44 € ^a oder 20.703,44 € ^b Cisplatin: 450,96 € Gemcitabin: 1.439,36 €	Pembro-lizumab: 33,20 € ^a oder 16,60 € ^b Cisplatin: 173,11 € – 208,38 € Gemcitabin: 66,40 €	Pembro-lizumab: 400,00 € ^a oder 200,00 € ^b Cisplatin: 400,00 € Gemcitabin: 800,00 €	Pembro-lizumab: 21.136,64 € ^a oder 20.920,04 € ^b Cisplatin: 1.024,07 € – 1.059,34 € Gemcitabin: 2.305,76 €
Pembrolizumab mit Cisplatin + Pemetrexed		25.435,20 €	265,17 € – 330,32 €	1.000 € – 1.200 €	26.700,37 € – 26.965,52 €
		Pembro-lizumab: 20.703,44 € ^a oder 20.703,44 € ^b Cisplatin: 450,96 € Pemetrexed: 4.280,80 €	Pembro-lizumab: 33,20 € ^a oder 16,60 € ^b Cisplatin: 173,11 € – 208,38 € Pemetrexed: 75,46 € – 88,74 €	Pembro-lizumab: ^a 400,00 € ^a oder 200,00 € ^b Cisplatin: 400,00 € Pemetrexed: 400,00 €	Pembro-lizumab: ^a 21.136,64 € ^a oder 20.920,04 € ^b Cisplatin: 1.024,07 € – 1.059,34 € Pemetrexed: 4.756,26 € – 4.769,54 €
Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten			24.249,87 € – 26.965,52 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	<i>21-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)</i>			
		<i>Im ersten Jahr^d</i>			
		8-13 Zyklen: 41.406,88 € – 67.286,18 €	8-13 Zyklen: 66,40 € – 107,90 €	8-13 Zyklen: 800,00 € – 1.300,00 €	8-13 Zyklen: 42.273,28 € – 68.694,08 €
		8 Zyklen Pembrolizumab: 41.406,88 €	8 Zyklen Pembrolizumab: 66,40 €	8 Zyklen Pembrolizumab: 800 €	8 Zyklen Pembrolizumab: 42.273,28 €
		13 Zyklen Pembrolizumab: 67.286,18 €	13 Zyklen Pembrolizumab: 107,90 €	13 Zyklen Pembrolizumab: 1.300 €	13 Zyklen Pembrolizumab: 68.694,08 €
		<i>Im Folgejahr^d</i>			
		0-5 Zyklen: 0,00 € – 25.879,30 €	0-5 Zyklen: 0,00 € – 41,50 €	0-5 Zyklen: 0,00 € – 500,00 €	0-5 Zyklen: 0,00 € – 26.420,80 €
		5 Zyklen Pembrolizumab: 25.879,30 €	5 Zyklen Pembrolizumab: 41,50 €	5 Zyklen Pembrolizumab: 500,00 €	5 Zyklen Pembrolizumab: 26.420,80 €

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
		<i>42-Tage-Zyklus (insgesamt 7 Zyklen)</i>			
		<i>Im ersten Jahr^d</i>			
		4-7 Zyklen: 41.406,88 € – 72.462,04 €	4-7 Zyklen: 33,20 € – 58,10 €	4-7 Zyklen: 400,00 € – 700,00 €	4-7 Zyklen: 41.840,08 € – 73.220,14 €
		<i>4 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 41.406,88 €	<i>4 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 33,20 €	<i>4 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 400,00 €	<i>4 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 41.840,08 €
		<i>7 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 72.462,04 €	<i>7 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 58,10 €	<i>7 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 700,00 €	<i>7 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 73.220,14 €
		<i>Im Folgejahr^d</i>			
		0-3 Zyklen: 0,00 € – 31.055,16 €	0-3 Zyklen: 0,00 € – 24,90 €	0-3 Zyklen: 0,00 € – 300,00 €	0-3 Zyklen: 0,00 € – 31.380,06 €
		<i>3 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 31.055,16 €	<i>3 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 24,90 €	<i>3 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 300,00 €	<i>3 Zyklen</i> Pembro- lizumab: 31.380,06 €
Pembrolizumab Monotherapie		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im ersten Jahr)^d			41.840,08 € – 73.220,14 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im Folgejahr) ^d			0,00 € – 31.380,06 €

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
Zusammenfassung Perioperative Therapie					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab perioperativ	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im ersten Jahr) ^c			27.131,93 € – 98.344,75 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im Folgejahr) ^c			0,00 € – 30.399,45 €
		Zusammenfassung Gesamtherapiekosten			27.131,93 € – 104.424,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab perioperativ	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im ersten Jahr) ^d			66.089,95 € – 100.185,66 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im Folgejahr) ^d			0,00 € – 31.380,06 €
		Zusammenfassung Gesamtherapiekosten			92.943,95 € – 100.185,66 €

a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus

b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 2 eines 42-Tage-Zyklus

c: 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.

d: In Abhängigkeit 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 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) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr und bei 7 adjuvanten Gaben (42-Tage-Zyklus) 4-7 auf das erste Behandlungsjahr und 0-3 auf das Folgejahr.

Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (6)

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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz gefolgt von Durvalumab Monotherapie in der Adjuvanz steht eine neue perioperative Therapieoption für die kurativ behandelbaren Stadien des NSCLC zur Verfügung. Durch die Hinzunahme von Immuntherapeutika zur reinen Chemotherapie in der Neoadjuvanz besteht die Aussicht auf eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation in den frühen und lokal fortgeschrittenen NSCLC-Stadien. Checkpoint-Inhibitoren wie Durvalumab sind zielgerichtete Therapien, die eine Reduktion der Rückfallraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit erwirken können. Die perioperative Gabe kann in der Neoadjuvanz die Erfolgsrate der Resektion im Sinne des Erreichens einer pathologischen Komplettremission erhöhen, während die adjuvante Gabe auf die langfristige Tumorkontrolle abzielt. Durch die Hinzunahme von Durvalumab zur neoadjuvanten Chemotherapie und die Weiterführung als Monotherapie in der Adjuvanz konnte in der Zulassungsstudie AEGEAN die Zeit bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung (ereignisfreies Überleben) signifikant verlängert werden. Dabei zeigte sich eine gute Verträglichkeit und es bestätigte sich das bereits aus anderen Indikationen bekannte Sicherheitsprofil der Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie auch in der perioperativen Behandlungssituation.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patient:innen, die für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz gefolgt von Durvalumab Monotherapie in der Adjuvanz geeignet sind, ein Teil aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Weitere Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben können, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Durvalumab nur 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 (1).

Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Einschränkung für eine perioperative Therapie mit Durvalumab nicht geeignet ist.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben. Gleiches gilt für die meisten der platinbasierten Chemotherapien, die in der Neoadjuvanz zusammen mit Durvalumab verabreicht werden. Daher wird davon ausgegangen, dass der überwiegende Teil der Patient:innen ambulant versorgt werden kann.

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

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

Der tatsächliche Einsatz von Durvalumab als perioperative Therapie, d.h. zusammen mit platinbasierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und als Monotherapie in der Adjuvanz, wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis der Versorgungsdaten beschreiben lassen.

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.

Die Informationen zur Dosierung sowie zum Therapieschema wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version) mit Stand 15.05.2025.

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 AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
3. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
4. AstraZeneca AB. Clinical Study Report: A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). 2024.
5. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report KEYTRUDA®. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2025]
6. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

- 268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
8. 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-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2025]
 9. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall F, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1748-56.
 10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 04.06.2025]
 12. 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/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
 13. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025.
 14. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2024.
 15. Fresenius Kabi AG. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2024.
 16. AxioNovo GmbH. Fachinformation Axitaxel 6 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.
 17. Hexal AG. Fachinformation Pemetrexed NeoCorp 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [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® ist in Tabelle 3-22 dargestellt. IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Wenn IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, wird auf die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) der anderen Arzneimittel für weitere Informationen verwiesen.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosis von IMFINZI®

Indikation	Empfohlene IMFINZI®-Dosis	Behandlungsdauer
Resezierbares NSCLC	1500 mg ^a in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen vor der Operation, anschließend 1500 mg als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen nach der Operation	Neoadjuvante Phase: bis zur Krankheitsprogression, die eine kurative Operation ausschließt, oder inakzeptablen Toxizität Adjuvante Phase: bis zum Rezidiv, zur inakzeptablen Toxizität oder für maximal 12 Zyklen nach der Operation
a: Patienten mit resezierbarem NSCLC mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg IMFINZI® erhalten. In Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie beträgt die Dosis 20 mg/kg alle 3 Wochen (21 Tage) vor der Operation, gefolgt von einer Monotherapie mit 20 mg/kg alle 4 Wochen nach der Operation, 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 3-23.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten und nicht-immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-23 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich weiterer Empfehlungen zum Umgang, zur Überwachung sowie Informationen zur Bewertung).

Tabelle 3-23: 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 ^c	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2-4	Keine Veränderungen
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 $\leq$ 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 $\leq$ 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 $\leq$ 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.

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

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 3-23.

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 *Risk-Management-Plan*.

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: 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: 11.07.2025]
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-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2025]

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 3-24 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 3-24 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 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	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 3-24 haben den Stand Juli 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-24 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 Patientengruppen.

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: 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 3-25 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 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers 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- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^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.