

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Nutzenbewertung wird die multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie PACIFIC eingeschlossen, in der Durvalumab mit Placebo verglichen wird. In beiden Armen der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation im Sinne einer BSC.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III gemäß International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] Version 7), deren Krankheit nach einer definitiven, kombinierten und platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Es wurden 713 Patienten randomisiert, 476 auf den Interventionsarm und 237 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen zunächst bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer (12 Monate). Für Patientinnen und Patienten, die in der Follow-up-Periode (dies bedeutet erst nach Beendigung der 12-monatigen Behandlungsphase) eine Progression aufwiesen, war eine 2. Behandlungsphase für maximal weitere 12 Monate möglich. Ein Abbruch der Behandlung erfolgte bei Auftreten einer Krankheitsprogression, dem Start einer alternativen antineoplastischen Therapie, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung.

Die Zulassung von Durvalumab umfasst Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. Angaben zum PD-L1 Status lagen in der Studie PACIFIC nur für 451 (63 %) der 713 Patienten vor. Von den 451 Patientinnen und Patienten wiesen 67,2 % (n = 303) der Patienten eine PD-L1-Expression bei $\geq 1\%$ der Tumorzellen auf. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der Studie PACIFIC (PD-L1-Population: PD-L1 Status $\geq 1\%$) umfasst somit insgesamt 303 Patienten, von denen 212 dem Durvalumab- und 91 dem Placeboarm randomisiert zugeteilt waren.

Die beiden primären Endpunkte der Studie PACIFIC waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitationen der Studie PACIFIC

Die Auswertungen der Ergebnisse für die PD-L1 Population der Studie PACIFIC werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch folgende Limitationen vor:

- In der Studie PACIFIC wird die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ausreichend adäquat umgesetzt. Bei Progress der Erkrankung liegen jedoch verschiedene zugelassene Behandlungsmöglichkeiten vor. Die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden jedoch lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) oder (für die Fragebogen) bei einem Therapieabbruch vor der Progression bis zur bestätigten Progression erhoben. Es liegen somit nur unvollständige Informationen dazu vor, ob bzw. welche patientenrelevanten Ereignisse unter der Gabe der jeweiligen Folgebehandlungen aufgetreten sind. Dies ist besonders deshalb als kritisch anzusehen, weil sich die Art der Folgetherapien zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Inwiefern sich dieser systematische Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Weiterversorgung mit Folgetherapien auch in den Ergebnissen zu Nebenwirkungen, zur

Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln würde, ist unklar. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben und ausgewertet werden. Darüber hinaus besteht eine Unsicherheit, ob aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den verschiedenen Ländern der internationalen Studie PACIFIC im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten Zugang zu PD-L1 Therapien (als Folgetherapie) hatten. Des Weiteren liegen Angaben zur Reihenfolge oder ggf. der Kombination der in den beiden Behandlungsarmen eingesetzten Folgebehandlungen nicht vor.

- Es ist unklar, ob die Stadieneinteilung in das Stadium III für die Patientinnen und Patienten in der Studie PACIFIC gemäß deutscher und internationaler Leitlinien erfolgte. Der Verzicht auf bildgebende Verfahren in der Studie PACIFIC kann bewirken, dass Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bereits Metastasen aufweisen und deshalb dem Stadium IV zuzuordnen wären. Für Patientinnen und Patienten des Stadiums IV liegen jedoch verschiedene zugelassene Behandlungsmöglichkeiten vor und es wäre folglich auch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblich.
- In der Studie PACIFIC mussten die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss als Teil der Radiochemotherapie eine Gesamtdosis an Strahlung von 54 Gy bis 66 Gy erhalten haben. Die deutsche S3 Leitlinie beschreibt jedoch, dass Patientinnen und Patienten (wenn sie für das Stadium III eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten) als Strahlentherapie eine Gesamtdosis zwischen 60 und 66 Gy erhalten sollen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der beiden Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs für die Ergebnisse der weiteren Endpunkte als hoch angesehen.

Aussagesicherheit

Die sich in der Studie PACIFIC ergebenden Unsicherheiten, insbesondere in Bezug auf die Folgetherapien (unvollständige Erhebung der Endpunkte, Art und Reihenfolge der Folgetherapien, Zugang zu PD-L1 Therapien, siehe Abschnitt 2.3.2), führen zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie PACIFIC gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Durvalumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Morbidität

Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen und Einzelsymptomen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für Dyspnoe und Fatigue für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab. Es lässt sich weder für Dyspnoe noch für Fatigue ableiten, dass der Effekt relevant ist (anhand der Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g). Für die Symptomskalen ergibt sich somit insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit für die Symptomatik insgesamt nicht belegt.

Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 oder 4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Durvalumab + BSC. Es ist anzumerken, dass 15 der 36 Therapieabbrüche im Durvalumab-Arm wegen Pneumonitis (n = 10) oder strahlenbedingter Pneumonitis (n = 5) erfolgten (gegenüber nur 1 bzw. 2 entsprechenden Abbrüchen in der Kontrollgruppe). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich für schwere UEs [CTCAE-Grad 3 oder 4] in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Durvalumab + BSC. Für immunvermittelte SUEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, jedoch ist die Effektschätzung vergleichbar mit der Effektschätzung für immunvermittelte schwere UEs und es gehen wahrscheinlich nahezu dieselben Ereignisse in die jeweiligen Auswertungen ein. Daraus ergibt sich für immunvermittelte UE insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Pneumonitis

Für Pneumonitis liegen Auswertungen für den PT Pneumonitis und den PT strahlenbedingte Pneumonitis vor. Für strahlenbedingte Pneumonitis (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Durvalumab (HR: 1,97 [1,04; 4,14]; p = 0,036). Für Pneumonitis (PT, UE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen (HR: 1,80 [0,79; 4,84]; p = 0,168).

Für die PTs Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis liegen in der Kategorie der schweren UEs und SUEs jeweils keine Daten vor, da diese in einer Häufigkeit unterhalb der vom pU dargestellten Grenze von 5 % aufgetreten sind.

Übergreifend ist für eine sachgerechte Bewertung des Endpunkts Pneumonitis eine zusammengefasste Auswertung der strahlenbedingten Pneumonitis (PT) und Pneumonitis (PT) (jeweils für UE, SUE und schwere UE) erforderlich, da diese beiden PTs (auch nach Angabe des pU) klinisch nur schwer (oder gar nicht) zu unterscheiden sind. Eine solche zusammengefasste Auswertung dieser beiden Operationalisierungen liegt im Dossier nicht vor.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Herzerkrankungen (SOC, SUE) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus

ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Für den Endpunkt Schwindelgefühl zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC. Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Es ergibt sich für den Endpunkt Schwindelgefühl für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, für Frauen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und nur für Männer zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Schwindelgefühl (Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen).

Dem gegenüber stehen auf der Seite der negativen Effekte 2 Anhaltspunkte (Ausmaß gering und nicht quantifizierbar) für einen höheren Schaden in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Hinzu kommen 3 Anhaltspunkte für einen höheren Schaden in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

In der Gesamtschau wird durch die negativen Effekte das Ausmaß des Zusatznutzens reduziert. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab.

Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) ^c	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: In der relevanten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS > 1 übertragen werden können.</p> <p>c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.