

IQWiG-Berichte – Nr. 710

**Durvalumab
(lokal fortgeschrittenes,
inoperables NSCLC) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-69
Version: 1.0
Stand: 10.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-69

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Daniela Preukschat
- Judith Gibbert
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Inga Overesch
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Durvalumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02125461

Keywords: Durvalumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02125461

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	46
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	46
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	46
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	46
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	46
2.7.3.2 Studienpool	47
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	47
2.7.4.1 Studiendesign und Population	47
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	48
2.7.4.3 Ergebnisse.....	49

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	49
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	50
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	57
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	58
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	59
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	59
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	59
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	60
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	60
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	60
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	61
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	61
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	62
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	62
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	62
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	63
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	63
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	63
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	63
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	63
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	67
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	67
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68

3.2.6	Versorgungsanteile	68
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	69
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	70
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	70
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	71
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	72
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
5	Literatur	75
Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)		
		79
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		
		85
Anhang C – Begleitbehandlungen		
		89
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
		90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab	3
Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC .	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 9: Folgebehandlungen – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	18
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	20
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	24
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	27
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	29
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	36
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	38
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.....	43
Tabelle 20: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 21: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	70
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	71
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	72

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	85
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	87
Tabelle 26: Häufige UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	87
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	88
Tabelle 28: Begleitbehandlungen (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (Gesamtpopulation)	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	79
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	79
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)..	80
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	80
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	81
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	81
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt strahlenbedingte Pneumonitis (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	82
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Pneumonitis (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	82
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, SUE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	83
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	83
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	84
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population).....	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AESI	Adverse Event of special Interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BICR	Blinded Independent Central Review
BSC	Best supportive Care
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1

Abkürzung	Bedeutung
PFS	progressionsfreies Überleben
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SP	Studienprotokoll
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
WHO-PS	World Health Organization Performance Status
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.10.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in $\geq 1\%$ 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. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 01.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 02.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 01.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 31.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Durvalumab im Vergleich zu BSC wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PACIFIC (D4191C00001)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit demjenigen des pU überein und beinhaltet die Studie PACIFIC. In dieser noch laufenden Studie wird Durvalumab mit Placebo verglichen. In beiden Armen der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation im Sinne einer BSC, daher sind Aussagen zum Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC möglich (siehe Abschnitt 2.3.2).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PACIFIC	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III ^b), deren Krankheit nach einer definitiven, kombinierten, platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, WHO-PS 0 oder 1 ^c	Durvalumab + BSC (N = 476) Placebo + BSC (N = 237) Davon relevante Teilpopulation ^d : Durvalumab + BSC (n = 212) Placebo + BSC (n = 91)	Screening: 42 Tage Behandlung: bis zu 12 Monate ^e , oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression, Start einer alternativen antineoplastischen Therapie, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch ^f , maximal bis zum Tod, oder bis zum Studienende (primäre OS Analyse, 4. Datenschnitt)	235 Zentren in 26 Ländern: Australien, Belgien, Chile, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Republik Korea, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, USA und Vietnam 05/2014–laufend ^g	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: gemäß IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology Version 7</p> <p>c: es wurden nur Patientinnen und Patienten mit WHO-PS 0 oder 1 eingeschlossen</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren (PD-L1-Population).</p> <p>e: Weiterbehandlung nach Progression war erlaubt, wenn der Prüfarzt das als vorteilhaft für die Patientin / den Patienten beurteilte. Für Patientinnen und Patienten, die nach Beendigung der 12-monatigen Behandlungsphase eine Progression aufwiesen, war eine erneute Behandlung mit der gleichen Behandlung wie während der Behandlungsphase für maximal weitere 12 Monate möglich. Ein Wechsel von der Kontroll- auf die Prüfindervention war nicht erlaubt.</p> <p>f: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben</p> <p>g: 1. Datenschnitt (PFS Interimsanalyse): 13.02.2017; 2. Datenschnitt (primäre PFS Analyse / 1. OS Interimsanalyse): 22.03.2018; 3. Datenschnitt (2. OS Interimsanalyse, geplant nach 393 Todesfällen); 4. Datenschnitt geplant nach 491 Todesfällen</p> <p>BSC: Best supportive Care; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: relevante Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Kontrolle
PACIFIC	Durvalumab 10 mg/kg, i. v., alle 2 Wochen (± 3 Tage) für bis zu 12 Monate (maximal 26 Dosen, letzte Dosis zu Woche 50)	Placebo i. v. alle 2 Wochen (± 3 Tage) für bis zu 12 Monate (maximal 26 Dosen, letzte Dosis zu Woche 50)
	Dosisreduktionen waren nicht erlaubt	
	Dosisverzögerungen und Unterbrechungen während der Infusion waren erlaubt	
	Ein dauerhafter Abbruch der Therapie war für einige AE ab dem CTCAE-Grad 3 (u. a. Pneumonitis, Colitis) im Protokoll vorgeschrieben	
	<p>Vorbehandlung: mindestens zwei Zyklen einer platinbasierten Radiochemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie: Gesamtdosis 60 Gy \pm 10 % (54 Gy bis 66 Gy)^a ▪ platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid, Vinblastin, Vinorelbin, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) oder Pemetrexed (eingesetzt nach lokaler Praxis) <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sequenzielle Radiochemotherapie für lokal fortgeschrittenes NSCLC ▪ Weiterführung (Konsolidierung) der Chemotherapie nach letzter Radiotherapie ▪ Immuntherapie oder ein Prüfpräparat innerhalb von vier Wochen (bei monoklonalen Antikörpern sechs Wochen) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ▪ vorherige Behandlung mit anti-PD-1 oder anti-PD-L1 Antikörpern <p>Begleitbehandlung: erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Behandlung isolierter Läsionen mit Ausnahme der Target-Läsionen zur palliativen Anwendung (z. B. lokale Operationen oder Radiotherapie) ▪ jegliche Medikation, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten notwendig war <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche experimentelle antineoplastische Therapie ▪ gleichzeitige antineoplastische Therapie wie: Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie, biologische Therapie oder Hormontherapie^b ▪ Immunsuppressiva (wie Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednisonäquivalent, Methotrexat, Azathioprin, TNFα- Inhibitoren), außer für die Behandlung von Toxizitäten ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen nach der Dosierung 	
	<p>a: Im Studienprotokoll wird darauf hingewiesen, dass eine Dosis von mehr als 60 Gy mit höherer Toxizität und niedrigerer Wirksamkeit verbunden sei</p> <p>b: Hormonbehandlungen, die nicht auf die antineoplastische Therapie bezogen sind (z. B. Insulin bei Diabetes oder Hormonersatztherapie), waren erlaubt</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gy: Gray; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNFα: Tumornekrosefaktor-α; vs.: versus</p>	

Studiendesign

Die Studie PACIFIC ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der Durvalumab mit Placebo verglichen wird.

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. Der Leistungsstatus der Patientinnen und Patienten durfte zu Studienbeginn nicht schlechter als 1 nach dem World Health Organization Performance Status (WHO-PS) sein.

Der Einschluss von Patientinnen und Patienten erfolgte innerhalb von 42 Tagen nach der letzten platinbasierten Radiochemotherapie. Die Patientinnen und Patienten mussten als Teil der Radiochemotherapie eine Gesamtdosis an Strahlung von 54 Gy bis 66 Gy erhalten haben. Die zusätzlich eingesetzte platinbasierte Chemotherapie musste einen der folgenden Bestandteile enthalten haben: Etoposid, Vinblastin, Vinorelbin, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) oder Pemetrexed. Patientinnen und Patienten mit bestehenden unerwünschten Ereignissen (UEs) von der vorherigen Radiochemotherapie von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad) > 2 oder einer Pneumonitis von Grad ≥ 2 waren von der Studie ausgeschlossen, wenn diese UEs nicht innerhalb von 42 Tagen nach der letzten Radiochemotherapie unterhalb dieser Grenzen abgeklungen waren.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 dem Durvalumab- oder Placeboarm randomisiert zugeteilt (476 vs. 237 Patientinnen und Patienten). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich) und Raucherstatus (Raucher oder Nichtraucher). Durvalumab wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation [3] verabreicht. Gemäß Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien zur Linderung von Symptomen zu behandeln. Eine Dokumentation der Begleitmedikation ist in den Studienunterlagen jedoch nur für die Gesamtpopulation der Studie PACIFIC verfügbar (und nicht für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren). Die Dokumentation für die Gesamtpopulation (Tabelle 28) zeigt, dass eine Versorgung mit einer medikamentösen BSC in der Studie PACIFIC erfolgte, welche in beiden Behandlungsarmen in Bezug auf die Art und Häufigkeit der eingesetzten Medikamente vergleichbar war. Angaben zur Durchführung palliativer Radiotherapien liegen nicht vor. Die vom G-BA vorgegebene zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurde in der PACIFIC-Studie insgesamt ausreichend adäquat umgesetzt.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen zunächst bis zur Progression oder bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer (12 Monate). Für Patientinnen und Patienten ohne Progression (vollständiges Ansprechen [CR], partielles Ansprechen [PR] oder stabile Erkrankung [SD]) schloss sich danach eine Follow-up Periode an. Für Patientinnen und

Patienten, die in dieser Follow-up Periode (d. h. erst nach Beendigung der 12-monatigen Behandlungsphase) eine Progression aufwiesen, war eine zweite Behandlungsphase für maximal weitere 12 Monate möglich.

Ein Abbruch der Behandlung erfolgte bei Erreichen von mindestens einem Abbruchkriterium. Dies konnte eine bestätigte Krankheitsprogression, der Start einer alternativen antineoplastischen Therapie, das Auftreten inakzeptabler Toxizität oder die Rücknahme der Einverständniserklärung sein. Eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Progression war jedoch im Rahmen der 1. (12-monatigen) Behandlungsphase erlaubt, wenn die Prüferin oder der Prüfer dies als vorteilhaft für die Patientin oder den Patienten beurteilte.

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

Relevante Teilpopulation der Studie Pacific

Die Zielpopulation der vorliegenden Fragestellung sind Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. Die Einschränkung der Zulassung auf diese Patientinnen und Patienten ergab sich aufgrund der Ergebnisse aus einer Subgruppenanalyse für das Merkmal PD-L1 Status mit dem Trennwert 1% ($< 1\%$ oder $\geq 1\%$ oder unbekannt), die der pU retrospektiv aufgrund der Forderung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) durchgeführt hat.

In der Studie PACIFIC lagen nur für 451 (63 %) der 713 Patienten Angaben zum PD-L1 Status vor. Dies liegt daran, dass das Vorliegen von Tumorgewebeproben nur ein optionales Einschlusskriterium war. Zudem waren die Tumorgewebeproben bereits vor der Radiochemotherapie (bei Diagnose des Krankheitsstadium III) archiviert worden. Bei vielen Patientinnen und Patienten lag somit entweder kein Tumorgewebe vor bzw. das vorliegende Gewebe war nicht geeignet, um die PD-L1 Expression zu bestimmen. Der PD-L1 Status wurde in der Studie PACIFIC mit dem Ventana SP263 immunohistochemistry assay bestimmt.

Von den 451 Patientinnen und Patienten wiesen 67,2 % ($n = 303$) der Patienten eine PD-L1-Expression bei $\geq 1\%$ der Tumorzellen auf. Diese Teilpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als PD-L1-Population bezeichnet.

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.

Datenschnitte und vorliegende Auswertungen für die PD-L1-Population

Für die Studie PACIFIC wurden bisher 2 der geplanten 4 Interimsanalysen durchgeführt:

- 1. Datenschnitt 13.02.2017: geplante Interimsanalyse für den Endpunkt PFS

- 2. Datenschnitt 22.03.2018: geplante primäre PFS Analyse und geplante 1. Interimsanalyse für OS

Es liegen im Dossier für die PD-L1-Population nur Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor. Dieser Datenschnitt deckt den (derzeit) längsten Beobachtungszeitraum ab und wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Placeboarm ein geringerer Anteil an Patientinnen und Patienten die Behandlung aufgrund einer Krankheitsverschlechterung oder UEs abgebrochen (Durvalumab + BSC: 48,6 % versus Placebo + BSC: 62,6 %). Die Patientinnen und Patienten konnten in beiden Armen im Anschluss Folgebehandlungen erhalten, eine Behandlung mit Durvalumab war für die Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm jedoch nicht möglich. Damit der behandelnde Arzt eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für die Patientinnen und Patienten treffen konnte, durfte eine Entblindung erfolgen.

Limitationen der Studie PACIFIC

Die Auswertungen der Ergebnisse für die PD-L1 Population der Studie PACIFIC werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, diese Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

Unsicherheit in Bezug auf die angewendeten Therapiestrategien / Folgetherapien

In der Studie PACIFIC wird die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ausreichend adäquat umgesetzt. Bei Progress der Erkrankung (in der Regel Stadium IV, siehe S3-Leitlinie [4]) 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 (siehe Tabelle 8). 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 (siehe Tabelle 9). 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 hatten. Im Vergleichsarm bekamen zwar relativ betrachtet mehr Patientinnen und Patienten als im Interventionsarm eine Immuntherapie als Folgebehandlung. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass für einen größeren Anteil als 44 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf die bezogen auf Patienten mit [mindestens] einer krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation) eine Immuntherapie angezeigt gewesen wäre (siehe dazu auch die veröffentlichte Kritik [5] an der PACIFIC Studie). Des Weiteren liegen Angaben zur Reihenfolge oder ggf. der Kombination der in den beiden Behandlungsarmen eingesetzten Folgebehandlungen nicht vor.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
PACIFIC	
Mortalität	
Gesamtüberleben	Monat 2, 3 und 4, danach alle 2 Monate bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen; EQ-5D-5L VAS Gesundheitszustand)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis 30 Tage nach bestätigter Progression (dies gilt auch nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten) ▪ bei Therapieabbruch vor der Progression: bis zur bestätigten Progression ▪ bei Behandlung über bestätigte Progression hinaus: bis zum Absetzen der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis 30 Tage nach bestätigter Progression (dies gilt auch nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten). ▪ bei Therapieabbruch vor der Progression: bis zur bestätigten Progression ▪ bei Behandlung über bestätigte Progression hinaus: bis zum Absetzen der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder nach dem finalen Datenschnitt
BSC: Best supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimensions 5 level; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Tabelle 9: Folgebehandlungen – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie Charakteristika Kategorie	Durvalumab + BSC	Placebo + BSC
PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)	N ^a = 212	N ^a = 91
Therapieabbruch (der Studienmedikation), n (%)	103 (48,6) ^b	57 (62,6) ^c
Patienten mit (mindestens) einer krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation	81 (78,6 ^d)	50 (87,7 ^d)
Patienten mit (mindestens) einer krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation, n (%)	81 (38,2)	50 (54,9)
Radiotherapie	31 (38,3 ^e)	20 (40,0 ^e)
Immuntherapie	18 (22,2 ^e)	22 (44,0 ^e)
Zytotoxische Chemotherapie	54 (66,7 ^e)	29 (58,0 ^e)
Systemische Therapie	24 (29,6 ^e)	13 (26,0 ^e)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b: Therapieabbruch wegen (u. a.) Krankheitsverschlechterung (n=56), UEs (n = 36) und Patientenentscheidung (n = 8) c: Therapieabbruch wegen (u. a.) Krankheitsverschlechterung (n = 47), UEs (n = 5) und Patientenentscheidung (n = 4) d: eigene Berechnung, bezogen auf Patienten mit Therapieabbruch (der Studienmedikation) e: eigene Berechnung, bezogen auf Patienten mit (mindestens) einer krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

Krankheitsstadium der in der Studie PACIFIC eingeschlossenen Population

In die Studie PACIFIC wurden gemäß Studienprotokoll Patientinnen und Patienten mit NSCLC des Stadiums III (gemäß [IASCL] Staging Manual in Thoracic Oncolog, Version 7) eingeschlossen, welche bereits eine simultane Radiochemotherapie für ein inoperables NSCLC erhalten hatten. Das Vorliegen des Stadium III sollte (vor Beginn der platinbasierten Radiochemotherapie) histologisch oder zytologisch bestätigt worden sein.

Laut S3-Leitlinie [4] soll im Stadium III auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels bildgebender Verfahren erfolgen. 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. Die Tatsache der international unterschiedlichen

Diagnostik für die Stadieneinteilung sowie die Möglichkeit, dass in die Studie PACIFIC auch Patientinnen und Patienten mit Stadium IV eingeschlossen worden sind, wird von den Autoren der ersten Publikation zur Studie PACIFIC [6] in einer Korrespondenz zur Studienveröffentlichung, diskutiert [7].

Vorbehandlung in der Studie PACIFIC

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 Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt in der Regel bei 6 bis 7 Wochen. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden. Im Studienprotokoll wird darauf hingewiesen, dass eine Dosis von mehr als 60 Gy mit höherer Toxizität und niedrigerer Wirksamkeit verbunden sei. Die deutsche S3-Leitlinie [4] beschreibt jedoch, dass Patientinnen und Patienten (wenn sie im Stadium III eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten) als Strahlentherapie eine Gesamtdosis zwischen 60 und 66 Gy, d. h. von mehr als 60 Gy erhalten sollen. In einer Publikation [8], welche die Ergebnisse der PACIFIC Studie kommentiert, wird auf die im Vergleich zu anderen Studien schlechten Ergebnisse für das PFS im Vergleichsarm hingewiesen und als Ursache hierfür neben dem Stadium der Patienten auch die möglicherweise zu geringe Bestrahlungsdosis diskutiert. Es liegen keine Daten dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie PACIFIC mit einer Gesamtdosis unter 60 Gy bestrahlt wurden.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie PACIFIC.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie Charakteristika Kategorie	Durvalumab + BSC	Placebo + BSC
PACIFIC	N ^a = 212	N ^a = 91
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (8)	63 (9)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	29 / 71
Gewicht [kg], MW (SD)	72,6 (17,9)	67,4 (15,4)
Ethnie, n (%)		
Weiß	146 (68,9)	60 (65,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	8 (3,8)	1 (1,1)
Asiatisch	58 (27,4)	27 (29,7)
Andere	0 (0)	3 ^b (3,3 ^b)
WHO Performance Status: n (%)		
0	105 (49,5)	45 (49,5)
1	106 (50,0)	46 (50,5)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0)
Gesamtdosis Radiotherapie (Vorbehandlung): MW (SD)	62,5 (3,6)	62,5 (3,3)
Gesamtdosis Radiotherapie (Vorbehandlung): n (%)		
< 54 Gy	2 (0,9)	0 (0)
≥ 54-≤ 66 Gy	193 (91,0)	86 (94,5)
> 66-≤ 74 Gy	17 (8,0)	5 (5,5)
Vorherige Chemotherapie: n (%)		
Adjuvant	2 (0,7)	0 (0,0)
Neo-Adjuvant	49 (23,1)	21 (23,1)
Definitiv	211 (99,5)	91 (100)
Art der definitiven Chemotherapie (Vorbehandlung): n (%)		
Cisplatin Kombination	113 (53,3)	47 (51,6)
Carboplatin Kombination	93 (43,9)	44 (48,4)
Cisplatin / Carboplatin Kombination	3 (1,4)	0 (0)
Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Durvalumab + BSC	Placebo + BSC
PACIFIC	N ^a = 212	N ^a = 91
Bestes Ansprechen auf vorhergehende Therapie: n (%)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	3 (1,4)	2 (2,2)
Partielles Ansprechen (PR)	106 (50,0)	45 (49,5)
Stabile Erkrankung (SD)	100 (47,2)	43 (47,3)
Andere	3 ^b (1,4 ^b)	1 (1,1)
Histologie: n (%)		
Plattenepithelial	109 (51,4)	41 (45,1)
Nicht plattenepithelial	103 (48,6)	50 (54,9)
AJCC Stadieneinteilung: n (%)		
Stadium IIIA	118 (55,7)	48 (52,7)
Stadium IIIB	89 (42,0)	42 (46,2)
Andere	5 ^b (2,4 ^b)	1 (1,1)
EGFR-Status, n (%)		
Negativ	180 (84,9)	84 (92,3)
Positiv	17 (8,0)	4 (4,4)
Unbekannt	15 (7,1)	3 (3,3)
PD-L1-Status, n (%)		
≥ 1 % bis < 25 %	97 (45,8)	47 (51,6)
≥ 25 %	115 (54,2)	44 (48,4)
Therapieabbruch, n (%)	103 (48,6)	57 (62,6)
Studienabbruch, n (%)	14 (6,6) ^c	7 (7,7) ^d
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: eigene Berechnung		
c: Abbruch der Studie wegen Patientenentscheidung (n = 14)		
d: Abbruch der Studie wegen Patientenentscheidung (n = 7)		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; BSC: Best supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Gy: Gray; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UEs: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt und überwiegend männlich. Etwa zwei Drittel war der Ethnie weiß zuzuordnen, fast ein Drittel der Ethnie asiatisch. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn mehrheitlich einen Tumor ohne eine Mutation des Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Etwa 23 %

der Patientinnen und Patienten hatten vor der kombinierten (definitiven) Chemotherapie auch bereits eine neo-adjuvante Chemotherapie erhalten. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn nach der kombinierten Radiochemotherapie jeweils zur Hälfte ein partielles Ansprechen (PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) erreicht. Für einen Therapieabbruch war eine Krankheitsverschlechterung der häufigste Grund, im Durvalumab-Arm waren zusätzlich UEs ein häufiger Grund für den Therapieabbruch. Als Grund für einen Studienabbruch wurde ausschließlich eine Patientenentscheidung genannt.

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in der Studie PACIFIC.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Durvalumab + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)	N = 213	N = 90
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	50,3 [2; 55]	33 [2; 53]
Mittelwert (SD)	35,8 (19,1)	31,4 (19,1)
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Gesamtüberleben		k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
BSC: Best supportive Care; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den Studienarmen zwar im Mittel nur geringfügig (35,8 Wochen im Durvalumab + BSC-Arm versus 31,4 Wochen im Placebo + BSC-Arm), im Median jedoch deutlich (50,3 Wochen versus 33 Wochen). Angaben zur Beobachtungsdauer einzelner Endpunkte liegen nicht vor. Es wird aber angenommen, dass für alle Endpunkte (außer dem Gesamtüberleben) zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PACIFIC	ja	ja	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, aus anderen wichtigen medizinischen Gründen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten vorgesehen. Grund für eine Offenlegung der Studientherapie war die Notwendigkeit für den behandelnden Arzt die Studientherapie zu kennen, um eine Therapieentscheidung hinsichtlich der Folgetherapie für den Patienten zu treffen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PACIFIC als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- 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) sowie des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

- schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)
- Abbruch wegen UEs
- Immunvermittelte UEs (operationalisiert als die UEs von speziellem Interesse [AESI gesamt]; jeweils für schwere UE [CTCAE-Grad 3 oder 4] und SUE)
- Pneumonitis (operationalisiert als der PT Pneumonitis und der PT strahlenbedingte Pneumonitis)
- weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a und EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Immunvermittelte UEs (schwere UE [CTCAE-Grad 3 oder 4] und SUE)	Pneumonitis (Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis)	Weitere spezifische UEs ^c
PACIFIC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^d	nein ^e	ja

a: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30
b: globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)“, „Herzkrankungen (SOC, SUE)“, „Schwindelgefühl (PT, UE)“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)“
d: herangezogen wird jeweils die Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
e: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden (zusammengefasste Auswertung der PT Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis)

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Endpunktübergreifend (Studienebene)	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a und EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Immunvermittelte UEs (schwere UE [CTCAE-Grad 3 oder 4] und SUE)	Pneumonitis (Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis)	Weitere Spezifische UEs ^c
PACIFIC	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^d	N	H ^d	H ^d	- ^f	H ^d

a: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30
b: globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)“, „Herzkrankungen (SOC, SUE)“, „Schwindelgefühl (PT, UE)“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)“
d: potenziell informative Zensierung, unterschiedlich lange Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen
e: hoher Anteil fehlender Werte im Zeitverlauf
f: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für alle anderen Endpunkte liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung vor. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand gemessen mittels EORCT QLQ-C30, EORCT QLQ-LC13 und EQ-5D VAS wird zudem auch aufgrund des zunehmend hohen Anteils fehlender Werte im Zeitverlauf als hoch verzerrt eingestuft. Der pU schätzt dagegen das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig ein.

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 nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Durvalumab + BSC mit Placebo + BSC bei 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, zusammen. Die Auswertungen basieren auf dem 2. Datenschnitt (22.03.2018). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs befinden sich in Anhang B. Kaplan-Meier-Kurven zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + BSC		Placebo + BSC		Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	212	n. e. [n. e.; n. e.] 70 (33,0)	91	29,1 [17,7; n. e.] 45 (49,5)	0,54 [0,35; 0,81]; 0,003
Nebenwirkungen^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	213	0,5 [0,4; 0,5] 205 (96,2)	90	0,7 [0,5; 1,0] 83 (92,2)	–
SUEs	213	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (30,0)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (20,0)	1,52 [0,92; 2,65]; 0,101
schwere UEs (CTCAE- Grad 3 oder 4)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 72 (33,8)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (23,3)	1,46 [0,92; 2,44]; 0,112
Abbruch wegen UEs	213	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (16,9)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,6)	2,93 [1,26; 8,54]; 0,010
spezifische UEs					
Immunvermittelte UEs					
immunvermittelte SUEs	213	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (5,6)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	4,90 [0,96; 89,23]; 0,056
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE- Grad 3 oder 4)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 25 (11,7)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,2)	4,86 [1,45; 30,21]; 0,007
Pneumonitis (Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis)		k. A. ^a		k. A. ^a	k. A. ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab+ BSC		Placebo+ BSC		Durvalumab+ BSC vs. Placebo+ BSC HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	213	9,7 [6,5; n. e.] 99 (46,5)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (24,4)	1,95 [1,26; 3,18]; 0,002
Herzerkrankungen (SOC, SUE)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (6,6)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	5,33 [1,07; 96,62]; 0,039
Schwindelgefühl (PT, UE)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (6,1)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (13,3)	0,40 [0,18; 0,89]; 0,026
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (34,3)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,6)	2,32 [1,35; 4,29]; 0,002
<p>a: 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). In der Kategorie der schweren UEs und SUEs liegen jeweils keine Daten vor, da diese in einer Häufigkeit unterhalb der vom pU dargestellten Grenze von 5 % aufgetreten sind. Eine zusammengefasste Auswertung der strahlenbedingten Pneumonitis (PT) und Pneumonitis (PT) (jeweils für UE, SUE und schwere UE) liegt im Dossier nicht vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + BSC			Placebo + BSC			Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^b	
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)							
Morbidity							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	205	33,8 (24,3)	-4,0 (1,1)	86	30,2 (21,0)	-8,0 (1,8)	4,0 [0,1; 7,9]; 0,043 Hedges' g 0,3 [0,0; 0,5]
Übelkeit und Erbrechen	205	7,7 (14,6)	-1,4 (0,6)	86	5,6 (10,7)	-1,9 (1,0)	0,5 [-1,8; 2,7]; 0,677
Schmerz	205	20,7 (22,5)	-2,4 (1,2)	86	17,1 (21,1)	-3,6 (2,0)	1,2 [-3,3; 5,6]; 0,578
Dyspnoe	205	28,1 (26,3)	2,0 (1,3)	86	22,9 (23,6)	-3,3 (2,2)	5,3 [0,5; 10,0]; 0,030 Hedges' g 0,3 [0,02; 0,5]
Schlaflosigkeit	205	22,1 (27,0)	1,8 (1,4)	86	17,0 (20,9)	0,7 (2,2)	1,0 [-3,8; 5,9]; 0,680
Appetitminderung	205	19,3 (28,6)	-6,1 (1,0)	86	17,8 (23,3)	-8,0 (1,7)	2,0 [-1,7; 5,6]; 0,286
Obstipation	205	14,6 (25,0)	-4,1 (1,1)	86	16,3 (22,7)	-6,4 (1,9)	2,3 [-1,8; 6,4]; 0,261
Diarrhö	205	6,3 (15,0)	-0,9 (0,7)	86	7,8 (15,0)	-2,0 (1,2)	1,1 [-1,5; 3,6]; 0,416
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) ^c							
Dyspnoe	202	22,7 (21,4)	2,5 (1,0)	87	21,1 (18,8)	-0,7 (1,6)	3,2 [-0,3; 6,8]; 0,072
Schmerzen (Brust)	203	15,8 (23,8)	-5,1 (1,0)	87	15,7 (22,1)	-7,6 (1,6)	2,5 [-0,9; 6,0]; 0,152
Schmerzen (Arm / Schulter)	202	10,9 (19,4)	2,3 (1,2)	87	6,9 (17,7)	1,0 (2,0)	1,4 [-3,0; 5,7]; 0,542
Schmerzen (andere)	202	16,7 (24,5)	2,6 (1,4)	87	13,0 (24,6)	1,4 (2,3)	1,2 [-3,9; 6,3]; 0,646
Husten	203	35,8 (26,1)	2,8 (1,3)	87	34,5 (28,1)	0,4 (2,1)	2,4 [-2,3; 7,1]; 0,318
Hämoptoe	203	2,8 (10,9)	-1,1 (0,3)	87	2,3 (8,5)	-0,9 (0,5)	-0,2 [-1,2; 0,9]; 0,774
Alopezie	203	28,4 (34,5)	-20,1 (0,9)	87	27,2 (32,8)	-19,0 (1,4)	-1,2 [-4,3; 1,9]; 0,456

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + BSC			Placebo + BSC			Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^b	
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)							
Dysphagie	203	18,4 (27,2)	-11,4 (0,8)	87	21,8 (30,4)	-12,3 (1,3)	0,9 [-1,9; 3,7]; 0,542
Mundschmerzen	203	6,6 (18,5)	-1,9 (0,7)	87	3,8 (11,8)	-3,3 (1,1)	1,4 [-0,9; 3,7]; 0,238
periphere Neuropathie	203	11,0 (21,1)	2,9 (1,2)	87	7,7 (19,5)	-0,3 (2,0)	3,3 [-1,1; 7,6]; 0,144
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	205	73,8 (16,2)	2,4 (0,8)	87	75,6 (14,9)	3,0 (1,4)	-0,5 [-3,6; 2,5]; 0,724
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) ^d							
globaler Gesundheitsstatus	205	65,6 (20,3)	4,4 (1,0)	86	67,6 (17,7)	5,6 (1,6)	-1,2 [-4,7; 2,3]; 0,511
körperliche Funktion	205	79,3 (18,7)	0,5 (0,9)	86	81,0 (17,1)	2,8 (1,5)	-2,4 [-5,6; 0,9]; 0,151
Rollenfunktion	205	76,2 (27,3)	1,4 (1,3)	85	78,0 (25,6)	4,1 (2,1)	-2,8 [-7,3; 1,8]; 0,236
emotionale Funktion	205	82,3 (18,4)	1,2 (0,9)	86	83,5 (16,7)	0,8 (1,5)	0,4 [-2,9; 3,7]; 0,826
kognitive Funktion	205	86,7 (17,4)	-0,9 (0,9)	86	87,2 (16,9)	1,3 (1,4)	-2,2 [-5,4; 1,0]; 0,169
soziale Funktion	205	79,4 (23,5)	5,0 (1,0)	86	80,6 (21,5)	6,0 (1,6)	-1,0 [-4,5; 2,6]; 0,595
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung mit Daten bis zu Woche 50</p> <p>c: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.3.2 und Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)

Die Morbidität wurde in der Studie PACIFIC über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 erfasst. Als Operationalisierung wird für die vorliegende Bewertung die mittlere Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bis zu 12 Monate (oder Progression) mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen.

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. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei für beide Endpunkte jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich weder für Dyspnoe noch für Fatigue ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für Dyspnoe und Fatigue jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist für diese beiden Endpunkte damit nicht belegt.

Für keine der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Symptomskalen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist für diese damit insgesamt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Responderanalysen unter Verwendung einer Minimal important difference (MID) von 10 Punkten (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers (EORTC QLQ-LC13) einen Zusatznutzen für Durvalumab ableitet.

Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die mittlere Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bis zu 12 Monate (oder Progression) mittels MMRM bewertet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Responderanalysen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Als Operationalisierung wird für die vorliegende Bewertung die mittlere Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bis zu 12 Monate (oder Progression) mittels MMRM herangezogen. Es zeigt sich für diese Auswertung 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis der Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten von Responderanalysen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen***SUEs und schwere UEs (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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, wobei der pU keine separaten Aussagen zu den einzelnen UE-Endpunkten trifft, sondern für die Kategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Zusatznutzen ableitet

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU nicht überein, der zwar auf Basis der Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zum Nachteil von Durvalumab + BSC beschreibt, aber für die einzelnen UE-Endpunkte keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen trifft, sondern übergreifend für die Kategorie Nebenwirkungen keinen Zusatznutzen ableitet.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs

Als Operationalisierung für immunvermittelte UEs werden für die vorliegende Bewertung die für die Studie PACIFIC definierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) herangezogen. Es werden sowohl schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) als auch SUEs betrachtet.

Für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich 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 den Endpunkt immunvermittelte UEs insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU. Der pU betrachtet zwar ebenfalls die AESI, zieht jedoch zur Darstellung immunvermittelter UEs zusätzlich eine Untergruppe der AESI heran. Diese vom pU verwendete Operationalisierung in der Studie PACIFIC ist jedoch nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Der pU beschreibt statistisch signifikante Effekte zum Nachteil von Durvalumab + BSC für die AESI (sowohl für UEs als auch für schwere UEs vom CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie für die von ihm definierte Untergruppe der AESI. Der pU trifft jedoch keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen für die einzelnen UE-Endpunkte, sondern leitet übergreifend für die Kategorie Nebenwirkungen insgesamt keinen Zusatznutzen ab.

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.

Der pU stellt die Ergebnisse zu den beiden PTs Pneumonie und strahlenbedingte Pneumonie dar und beschreibt für den PT strahlenbedingte Pneumonitis (UE) den statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + BSC. Der pU trifft jedoch keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen für die einzelnen UE-Endpunkte, sondern leitet übergreifend für die Kategorie Nebenwirkungen insgesamt keinen Zusatznutzen ab.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Herzerkrankungen (SOC, SUE), sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)

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.

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der zwar die statistisch signifikanten Unterschiede zum Nachteil von Durvalumab + BSC für diese Endpunkte beschreibt, jedoch keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen für die einzelnen UE-Endpunkte trifft. Der pU leitet übergreifend für die Kategorie Nebenwirkungen insgesamt keinen Zusatznutzen von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC ab.

Schwindelgefühl (PT, UE)

Für den Endpunkt Schwindelgefühl zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC, für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der zwar den statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + BSC für den Endpunkt Schwindelgefühl beschreibt, jedoch keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen für die einzelnen UE-

Endpunkte trifft. Der pU leitet übergreifend für die Kategorie Nebenwirkungen insgesamt keinen geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC ab. Die Effektmodifikation für den Endpunkt Schwindelgefühl durch das Merkmal Geschlecht stellt der pU dar, stuft diese aber als nicht fazitrelevant ein.

Des Weiteren beschreibt der pU anhand der Ereigniszeitanalysen weitere statistisch signifikante Effekte zum Nachteil von Durvalumab + BSC. Dies betrifft die UEs Dermatitis (AESI-Kategorie), Pruritus (PT), Hyperthyroidismus (AESI-Kategorie), Hypothyreose (AESI-Kategorie) und Hypothyreose (PT). Der pU trifft jedoch keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen für die einzelnen UE-Endpunkte, sondern leitet übergreifend für die Kategorie Nebenwirkungen insgesamt keinen Zusatznutzen ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Raucherstatus (Raucher versus Nichtraucher)
- Krankheitsstadium (Stadium IIIA versus Stadium IIIB)
- Histologie (plattenepithelial versus andere)
- Art der Chemotherapie (cisplatinbasiert versus carboplatinbasiert versus cisplatin- und carboplatinbasiert)
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika)
- PD-L1-Status (\geq 25 % versus \geq 1 % bis < 25 %)
- EGFR (positiv versus negativ versus unbekannt)

Für das Gesamtüberleben liegen in Modul 4 A Subgruppenanalysen zu allen Merkmalen vor, die für die Studie PACIFIC präspezifiziert waren. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse waren in der Studie keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Für die 3 Merkmale Alter bei Randomisierung, Geschlecht und Region legt der pU für diese Endpunkte jedoch post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen vor.

Zur Abbildung des Schweregrads der Erkrankung legt der pU keine geeigneten Subgruppenanalysen vor. Zwar stellt er Subgruppenanalysen zu dem Merkmal ECOG-PS vor. Ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG 0 und ECOG 1 ist jedoch nicht geeignet, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17 stellt die Subgruppenergebnisse von Durvalumab + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC dar.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Durvalumab + BSC		Placebo + BSC		Durvalumab + BSC vs. Placebo+ BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)						
Schwindelgefühl (PT, UE)						
Geschlecht						
Männlich	145	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (4,8)	64	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (17,2)	0,23 [0,09; 0,59]	0,002
Weiblich	68	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (8,8)	26	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (3,8)	2,36 [0,40; 44,53]	0,381
Gesamt					Interaktion:	p = 0,025
BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Schwindelgefühl

Für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + BSC im Vergleich mit BSC, wohingegen für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + BSC. Für Frauen liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich mit BSC vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Frauen damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Eine Auswertung zu der Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5 würde eine Einschätzung der Endpunktkategorie ermöglichen. Für die relevante PD-L1-Population der Studie PACIFIC liegen im Dossier jedoch dazu keine Angaben vor. Deshalb werden die Endpunkte Abbruch wegen UE, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Schwindelgefühl (PT, UE) der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 29,1 HR: 0,54 [0,35; 0,81] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, mittlere Änderung ab Baseline bis zu 12 Monate)		
Fatigue	MW: -4,0 vs. -8,0 MD: 4,0 [0,1; 7,9] p = 0,043 Hedges' g: 0,3 [0,0; 0,5] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	MW: -1,4 vs. -1,9 MD: 0,5 [-1,8; 2,7] p = 0,677	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	MW: -2,4 vs. -3,6 MD: 1,2 [-3,3; 5,6] p = 0,578	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	MW: 2,0 vs. -3,3 MD: 5,3 [0,5; 10,0] p = 0,030 Hedges' g: 0,3 [0,02; 0,5] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	MW: 1,8 vs. 0,7 MD: 1,0 [-3,8; 5,9] p = 0,680	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitminderung	MW: -6,1 vs. -8,0 MD: 2,0 [-1,7; 5,6] p = 0,286	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	MW: -4,1 vs. -6,4 MD: 2,3 [-1,8; 6,4] p = 0,261	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	MW: -0,9 vs. -2,0 MD: 1,1 [-1,5; 3,6] p = 0,416	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13, mittlere Änderung ab Baseline bis zu 12 Monate)		
Dyspnoe	MW: 2,5 vs. -0,7 MD: 3,2 [-0,3; 6,8] p = 0,072	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	MW: -5,1 vs. -7,6 MD: 2,5 [-0,9; 6,0] p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schmerzen (Arm / Schulter)	MW: 2,3 vs. 1,0 MD: 1,4 [-3,0; 5,7] p = 0,542	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	MW: 2,6 vs. 1,4 MD: 1,2 [-3,9; 6,3] p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	MW: 2,8 vs. 0,4 MD: 2,4 [-2,3; 7,1] p = 0,318	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptoe	MW: -1,1 vs. -0,9 MD: -0,2 [-1,2; 0,9] p = 0,774	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	MW: -20,1 vs. -19,0 MD: -1,2 [-4,3; 1,9] p = 0,456	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	MW: -11,4 vs. -12,3 MD: 0,9 [-1,9; 3,7] p = 0,542	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	MW: -1,9 vs. -3,3 MD: 1,4 [-0,9; 3,7] p = 0,238	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	MW: 2,9 vs. -0,3 MD: 3,3 [-1,1; 7,6] p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, mittlere Änderung ab Baseline bis zu 12 Monate)		
Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS	MW: 2,4 vs. 3,0 MD: -0,5 [-3,6; 2,5] p = 0,724	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)		
globaler Gesundheitsstatus	MW: 4,4 vs. 5,6 MD: -1,2 [-4,7; 2,3] p = 0,511	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	MW: 0,5 vs. 2,8 MD: -2,4 [-5,6; 0,9] p = 0,151	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	MW: 1,4 vs. 4,1 MD: -2,8 [-7,3; 1,8] p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
emotionale Funktion	MW: 1,2 vs. 0,8 MD: 0,4 [-2,9; 3,7] p = 0,826	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	MW: -0,9 vs. 1,3 MD: -2,2 [-5,4; 1,0] p = 0,169	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	MW: 5,0 vs. 6,0 MD: -1,0 [-4,5; 2,6] p = 0,595	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [0,92; 2,65] p = 0,101	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE- Grad 3 oder 4)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,46 [0,92; 2,44] p = 0,112	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,93 [1,26; 8,54] HR: 0,34 [0,12; 0,79] ^d p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Immunvermittelte UEs immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) immunvermittelte SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,86 [1,45; 30,21] HR: 0,21 [0,03; 0,69] ^d p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,90 [0,96; 89,23] p = 0,056	Endpunktkategorie: schwer- wiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Pneumonitis (Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis)	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	Median: 9,7 vs. n. e. HR: 1,95 [1,26; 3,18] HR: 0,51 [0,31; 0,79] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (SUE)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,33 [1,07; 96,62] HR: 0,19 [0,01; 0,93] ^d p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schwindelgefühl (UE) Geschlecht Männer	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,09; 0,59] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,36 [0,40; 44,53] p = 0,381	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE, SOC)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,32 [1,35; 4,29] HR: 0,43 [0,23; 0,74] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
 d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
 e: das Ausmaß (nicht quantifizierbar) ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung immunvermittelter schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) und SUEs
 BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Immunvermittelte UEs: schwere UEs [CTCAE-Grad 3 oder 4] und SUEs) ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (Herzerkrankungen)
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht: Männer: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Schwindelgefühl) 	Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Abbruch wegen UEs) ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)
Für Pneumonitis liegt keine zusammenfassende Darstellung der PT strahlenbedingte Pneumonitis und Pneumonitis vor. Diese Zusammenfassung der beiden PT ist jedoch die für die vorliegende Bewertung geeignete Operationalisierung.	
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 $\geq 1\%$ 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 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

PACIFIC

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 25.09.2018 [Epub ahead of print].

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929.

AstraZeneca. A global study to assess the effects of MEDI4736 following concurrent chemoradiation in patients with stage III unresectable non-small cell lung cancer (PACIFIC): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2018 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125461>.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000336-42.

AstraZeneca. A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage 3) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC) [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 11.03.2016 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142733>.

AstraZeneca. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (Pacific) [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. 17.12.2018 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=054-14>.

AstraZeneca. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC): study D4191C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC): study D4191C00001; study protocol (revised clinical study protocol 05) [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC): study D4191C00001; Statistical Analysis Plan (Edition 4.0) [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) WHO have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC): study D4191C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt entsprechend der Festlegung des G-BA für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) das derzeit empfohlene Vorgehen mit Verweis auf die aktuelle S3-Leitlinie als beobachtendes Abwarten in Verbindung mit patientenindividueller Symptomtherapie (im Sinne von BSC) beschreibt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es den Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen 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, zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht. Auch die vom pU berücksichtigten Einschlusskriterien sind geeignet, die relevanten Studien zur Bewertung der Fragestellung zu identifizieren. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1.4) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie PACIFIC für die Nutzenbewertung von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Die Studie ist trotz Limitationen (siehe Abschnitt 2.3.2) für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet und wird, dem pU folgend, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Aufgrund der Limitationen ist jedoch die Aussagesicherheit der Studie für alle Endpunkte eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu Design und Studienpopulation der Studie PACIFIC sind weitgehend ausreichend. Eine Angabe zur Krankheitsdauer und zur (medianen / mittleren) Zeit von Ende der Radiochemotherapie und Beginn der Studienbehandlung wäre wünschenswert. Die

Beschreibung der eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1), dass die PD-L1-Population der Studie PACIFIC größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika und den Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Fragestellung relevanten Indikation in Deutschland vergleichbar ist. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials, sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen bewertet der pU als niedrig. Diese Bewertung ist (für alle UE-Endpunkte außer Abbruch wegen UEs) nicht sachgerecht. Die Ergebnisse für die Endpunkte schwere UEs, SUEs, immunvermittelte UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Herzerkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Schwindelgefühl werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse wird maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der medianen Behandlungsdauer des Placeboarms (33,0 Monate) gegenüber dem Durvalumab-Arm (50,3 Monate) von 66 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist somit potenziell verletzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand gemessen mittels EORCT QLQ-C30, EORCT QLQ-LC13 und EQ-5D VAS wird aufgrund einer potenziell informativen Zensierung und unterschiedlich langer Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen sowie eines zunehmend hohen Anteils fehlender Werte im Zeitverlauf ebenfalls als hoch verzerrt eingestuft. Dies weicht ab von der Einschätzung des pU, der von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen/ Effektmotifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung aller Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen. Zur Berechnung des Effektmaßes Hazard Ratio (HR) und für einen Vergleich der Behandlungsgruppen zieht der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben eine stratifizierte Log-Rank-Teststatistik heran. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen verwendet der pU unstratifizierte Cox-Modelle und Log-Rank-Tests. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Zur Analyse von Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität setzt der pU ergänzend gemischte lineare Modelle (MMRM) ein. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse dieser Analysen herangezogen (zur Begründung siehe 2.7.4.3). Die vorgelegten Auswertungen mittels MMRM beziehen sich auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt im Zeitraum bis 12 Monate nach Randomisierung. Diese zeitliche Beschränkung wird in der vorliegenden Datensituation als adäquat eingeschätzt, da im weiteren Zeitverlauf die Rücklaufquote stark abnimmt.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 des Modul 4 A an, dass aufgrund des aus seiner Sicht niedrigen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Der Einschätzung eines niedrigen Verzerrungspotenzials bei allen Endpunkten wird zwar nicht

gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.4.2), die vorliegenden Ergebnisse werden jedoch aufgrund nicht durchgeführter Sensitivitätsanalysen nicht infrage gestellt. Dabei ist anzumerken, dass in der Studie PACIFIC auch keine relevanten Sensitivitätsanalysen für die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte geplant waren.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt ist patientenrelevant. In der Studie PACIFIC ist er operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR): nicht eingeschlossen

Die Endpunkte PFS und ORR wurden vom pU ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt. Der Endpunkt PFS ist in der Studie PACIFIC operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur 1. objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. ORR wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) und basiert auf der Teilpopulation aller randomisierten Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser mittels Computertomografie [CT] oder Magnetresonanztomografie [MRT]) gemäß Blinded Independent Central Review (BICR) aufwiesen. Die Bestimmung von PFS und ORR erfolgte durch ein BICR und basiert auf radiologischen fotografischen Verfahren unter Anwendung der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Der pU gibt an, dass die Verlängerung des PFS und der ORR von der EMA [10-13] in Kombination mit dem Gesamtüberleben als wichtige Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet werden. Aus diesem Grund betrachtet der pU beide Endpunkte als patientenrelevant und stellt diese ergänzend dar.

PFS und ORR bilden aus Sicht des pU die Verlängerung der Zeit bis zur Progression bzw. Metastasierung ab, und stellen seiner Einschätzung nach daher patientenrelevante Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit dar. Die Patientenrelevanz ergibt sich für den pU insbesondere daraus, dass das Fortschreiten der Grunderkrankung für die Patientinnen und Patienten mit dem Auftreten von Krankheitssymptomen einhergeht, welche die Patientin oder den Patienten in seinem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können. Eine Heilung ist nach Angaben des pU bei einer Progression im Stadium III in der Regel nicht mehr möglich. Auch weist der pU auf die unter der Folgetherapie auftretenden Nebenwirkungen hin.

Die Beurteilung von PFS und ORR erfolgen in der Studie ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin oder dem Patienten

wahrnehmbare Symptomatik. Daher sind die Endpunkte in dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant. Auch die Berücksichtigung eines Endpunkts durch die EMA ist kein Nachweis für dessen Patientenrelevanz. Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in der Studie PACIFIC zudem direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten der bereits in der Studie genutzten Instrumente geeigneter gewesen.

- Fernmetastasen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Fernmetastasen wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (ohne das Vorliegen von Fernmetastasen). Als Fernmetastase galt jede neue Läsion außerhalb des bestrahlten Gebiets, die durch Bildgebung oder ein Biopsat nachgewiesen wurde. Die Analyse des Endpunktes basierte auf den BICR-Tumordaten gemäß RECIST 1.1. Der pU verweist (wie bereits in seiner Argumentation zur Patientenrelevanz von PFS und ORR) auf die höhere emotionale Belastung, die höhere Symptomlast und die höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine Fernmetastasierung.

Die Einschätzung des pU ist aus den bereits unter den Endpunkten PFS und ORR angegebenen Gründen nicht sachgerecht. Zudem wird das in diesem Endpunkt maßgebliche Ereignis Tod bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben erfasst.

- Zeit bis zur Folgetherapie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Behandlung oder bis zum Tod. Der pU beschreibt, dass die Folgetherapie, die die Patientinnen und Patienten bei Progression erhalten häufig eine Chemotherapie ist, und diese häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist, die zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität führen können. Im Weiteren beschreibt der pU, dass neben der physischen Belastung bereits die alleinige Tatsache, dass eine Chemotherapie eingeleitet werden muss, eine psychische Belastung für die Patientinnen und Patienten darstellt.

Die Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht. Es ist nicht die Tatsache einer Folgetherapie als solche relevant, sondern die Frage, welche patientenrelevanten Ergebnisse sich unter der Anwendung der Folgetherapie ergeben. Diese vom pU selbst genannten patientenrelevanten Endpunkte sind in der Studie PACIFIC mit der Erhebung von Symptomen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erfasst worden. Es wäre insgesamt sinnvoll gewesen, diese Endpunkte in der Studie PACIFIC länger als nur 90 bzw. 30 Tage über das Ende der Studienbehandlung hinaus zu untersuchen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Zeitpunkt bis zur Folgetherapie maßgeblich durch den Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung beeinflusst ist. Die Patientinnen und Patienten konnten in der Studie PACIFIC aus folgenden Gründen die Therapie abbrechen:

- Bestätigte Progression (es sei denn, die Patientin oder der Patient profitiert aus Sicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes von einer fortgesetzten Therapie)
- Start einer alternativen antineoplastischen Therapie
- Auftreten inakzeptabler Toxizität
- Widerruf der Einwilligung der Studienteilnahme
- Andere Gründe

Die meisten Patientinnen und Patienten haben in der Studie PACIFIC aufgrund von Krankheitsverschlechterung und UEs abgebrochen (Tabelle 8). Es wird angenommen, dass es sich bei der Krankheitsverschlechterung um eine Progression handelt, oder um eine sich an die Progression anschließende Krankheitsverschlechterung (unter der in der Studie PACIFIC nach der Progression erlaubten fortgesetzten Therapie). Wie bereits für PFS beschrieben, basiert die Analyse dieses Endpunktes auf bildgebenden Verfahren und ist daher nicht patientenrelevant. Der Abbruch wegen UEs wird im Rahmen der Nebenwirkungen als separater Endpunkt und das Ereignis Tod bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben erfasst.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-LC13): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem lungenkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erfasst.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen und Einzelsymptomen. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen eine bessere Lebensqualität und bei den Symptomskalen eine schlechtere Symptomatik [14,15].

Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Er stellt zusätzlich im Rahmen der Symptomatik das Ergebnis der Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ dar. Die Frage zu finanziellen Schwierigkeiten wird nicht als relevanter Endpunkt betrachtet, da diese u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards abhängt und die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht gewährleistet ist.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet. Dieser Fragebogen ist eine Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 und sollte in Kombination mit diesem verwendet werden [16]. In der Studie PACIFIC wird der EORTC QLQ-LC13 und der EORTC QLQ-C30 gemäß Studienprotokoll in den ersten 8 Wochen alle 4 Wochen, danach alle 8 Wochen bis zur bestätigten Progression (plus 30 Tage) oder bis zum Ende der Behandlungsphase erhoben. Bei Patientinnen und Patienten ohne bestätigte Krankheitsprogression nach der 12-monatigen Behandlungsphase wurde der Fragebogen bis zur bestätigten Progression erhoben.

Der EORTC QLQ-LC13 bildet die Symptome Husten, Hämoptoe, Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Haarausfall, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter und Schmerzen in anderen Körperteilen ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Symptomatik zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Der pU stellt für die Endpunkte Symptomatik (und ebenso für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, siehe unten) mehrere (in der Studie PACIFIC prädefinierte) Analysen dar:

- mittlere Veränderung der Scores der Symptomskalen und Einzelsymptome bis zu 12 Monate ab Randomisierung im Vergleich zum Studienbeginn (MMRM-Analyse),
- Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und der 1. klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte oder bis zum Tod,
- Responderanalysen als Verbesserungsrate, definiert als Anteil der Patienten mit einer in der nachfolgenden Messung bestätigten Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Die beiden Messungen mussten einen Abstand von mindestens 14 Tagen aufweisen.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der mittleren Veränderung der Scores herangezogen. Die vorgelegten Auswertungen mittels MMRM beziehen sich auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt im Zeitraum bis 12 Monate nach Randomisierung. Diese zeitliche Beschränkung ist in der vorliegenden Datensituation insofern nachvollziehbar, da im weiteren Zeitverlauf die Rücklaufquote stark abnimmt. Grundsätzlich ist jedoch eine spätere Auswertung wünschenswert, um Aussagen über die längerfristigen Auswirkungen einer Therapie mit Durvalumab auf die Symptomatik (im Vergleich zu BSC, inklusive der jeweiligen Folgebehandlungen) treffen zu können.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung) sind aufgrund der Operationalisierung des Responsekriteriums nicht geeignet. In die Analysen der Scores für die Skalen zur Symptomatik (und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, siehe unten) geht nicht nur die Verschlechterung des Wertes um mindestens 10 Punkte, sondern zusätzlich das Ereignis Tod ein. Dies ist nicht sachgerecht, da es keine Daten dazu gibt, wie viele Ereignisse aufgrund von Tod in die Auswertungen eingehen. Der Endpunkt Symptomatik bzw.

gesundheitsbezogene Lebensqualität kann bei dieser Analyseart somit nicht unabhängig von dem Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet werden.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen als Verbesserungsrate sind allein betrachtet nicht sachgerecht, da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist. Für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse ist daher eine kombinierte Betrachtung der Verbesserungs- und Verschlechterungsrate erforderlich. Eine Responderanalyse als Verschlechterungsrate (ohne das Ereignis Tod) liegt jedoch nicht vor.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie PACIFIC über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als Auswertungen sind zum einen die mittlere Änderung von Studienbeginn über einen Zeitraum bis 12 Monate nach Randomisierung verfügbar. Zum anderen legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID legt er eine Veränderung von 7 oder 10 Punkten fest und verweist dabei auf Pickard 2007 [17]. Die Untersuchung von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefgehende Diskussion dazu ist der Nutzenbewertung A18-33 [18] zu entnehmen). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Auswertung der mittleren Änderung herangezogen. Die vorgelegten Auswertungen mittels MMRM beziehen sich auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt im Zeitraum bis 12 Monate nach Randomisierung. Diese zeitliche Beschränkung ist in der vorliegenden Datensituation insofern nachvollziehbar, da im weiteren Zeitverlauf die Rücklaufquote stark abnimmt. Grundsätzlich ist jedoch eine spätere Auswertung wünschenswert, um Aussagen über die längerfristigen Auswirkungen einer Therapie mit Durvalumab auf den Gesundheitszustand (im Vergleich zu BSC, inklusive der jeweiligen Folgebehandlungen) treffen zu können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionskalen): eingeschlossen

Der Endpunkt wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst.

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Analog zum Endpunkt Symptomatik (siehe oben) werden für die vorliegende Bewertung die vom pU vorgelegten Auswertungen der mittleren Veränderung der Scores mittels MMRM im Zeitraum bis 12 Monate nach Randomisierung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Der pU legt für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, sowohl auf der Ebene der Gesamtraten als auch auf den Ebenen Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriff (PT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), mehrere Auswertungen vor: Primär sind dies Ereigniszeitanalysen (inklusive des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Ereignis), ergänzend stellt er zudem Daten zur Inzidenzdichte sowie zum Inzidenzdichteverhältnis dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 11) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Der pU zieht ebenfalls die Ereigniszeitanalysen für die Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Immunvermittelte UEs (operationalisiert als Gesamtrate der AESI in der Kategorie der schweren UEs und der SUEs)
- Pneumonitis: Für das spezifische UE Pneumonitis sind in der vorliegenden Bewertung die PT „Pneumonitis“ und „strahlenbedingte Pneumonitis“ (wegen der sich zeitnah an eine Bestrahlung anschließenden Immuntherapie) relevante Operationalisierungen. Da diese beiden PTs klinisch schwer zu unterscheiden sind, 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. Eine solche zusammengefasste Auswertung dieser beiden Operationalisierungen liegt im Dossier nicht vor.

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE),
- Herzerkrankungen (SOC, SUE),
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)
- Schwindelgefühl (PT, UE)

Einschluss immunvermittelter UEs in die vorliegende Nutzenbewertung

Für Aussagen zu immunvermittelten UEs werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie PACIFIC präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI, jeweils für schwere UEs und SUEs) herangezogen. Diese werden als hinreichende Annäherung für die Erfassung immunvermittelter UEs angesehen. Der pU betrachtet zwar ebenfalls die AESI, zieht jedoch zur Darstellung immunvermittelter UEs zusätzlich eine Untergruppe der AESI heran. Diese vom pU verwendete Operationalisierung immunvermittelter UEs in der Studie PACIFIC ist jedoch nicht geeignet. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Nicht geeignete Operationalisierung immunvermittelter UEs in der Studie PACIFIC

Die Grundmenge der AESI dienen in der Studie PACIFIC als Ausgangsmenge für die Identifikation der immunvermittelten UEs. Für die Erfassung der AESI wurden in der Studie PACIFIC im Studienprotokoll Kategorien beschrieben. Diese Kategorien sind gemäß Studienprotokoll Nebenwirkungen, für die (mit der Ausnahme von infusionsbedingten Reaktionen) eine immunvermittelte Reaktion als Ursache erwartet wird:

- Pneumonitis
- Diarrhö / Kolitis
- Endokrinopathien (z. B. Hyper- and Hypothyroidismus)
- Hepatitis / Transaminase-Anstiege
- Ausschlag / Dermatitis
- Nephritis / Kreatinin-Anstieg
- Pankreatitis / Serum Lipase- und Amylase- Anstieg
- Myocarditis
- Myositis / Polymyositis
- Neuropathie / Neuromuskuläre Toxizität
- Andere entzündliche Ereignisse, die selten sind aber eine potenziell immunvermittelte Ätiologie haben

- Infusionsbedingte Reaktion und Hypersensitivität/anaphylaktische Reaktionen (mit anderer pharmakologischer Ätiologie)

Für diese Kategorien wurden in der Studie PACIFIC auf Basis der Studienergebnisse zu UE die zugehörigen PT ausgewählt und die Kategorien angepasst (wenn nötig erweitert oder zusammengeführt). Ein PT wurde dabei nur dann den AESI zugeordnet, wenn die Einschätzung erfolgte, dass das Ereignis potenziell immunvermittelt sein kann. Eine Liste der PT und endgültigen Kategorien ist im Studienbericht abgebildet.

Anhand dieser Grundmenge der AESI wird in der Studie PACIFIC vom pU anhand von weiteren Kriterien bewertet, ob das jeweilige AESI nach seiner Einschätzung tatsächlich immunvermittelt war. Diese Kriterien waren:

- Ein AESI wurde als vermutliches („suspected“) immunvermitteltes UE eingestuft, wenn das AESI die Gabe von systemischen Steroiden, anderen Immunsuppressiva und / oder (für spezifische endokrine Ereignisse) die Gabe einer endokrinen Therapie erforderte
- Ein vermutliches („suspected“) immunvermitteltes UE wurde als bestätigtes („confirmed“) immunvermitteltes UE eingestuft, wenn das UE nach medizinischer Betrachtung konsistent mit einem immunvermittelten Mechanismus war und keine klare andere Ätiologie vorlag. Serologische, immunologische und histologische Daten wurden als Unterstützung für die Charakterisierung eines immunvermitteltes UE verwendet. Der pU verweist im Studienbericht auf einen Appendix („Appendix 12.1.9 for the durvalumab imAE characterization charter“) der im Dossier jedoch nicht zur Verfügung steht

Diese Operationalisierung ist nicht geeignet, da nicht hinreichend sicher ist, dass durch die Anwendung dieser weiteren Kriterien alle in der Studie PACIFIC aufgetretenen immunvermittelten UEs abgebildet werden.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Einige Auswertungen zu UEs liegen nur für die Gesamtpopulation vor

Es liegen für die PD-L1-Population keine Daten zur Verteilung der SOC und PT Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1 bis 5 vor. Diese Angabe ist jedoch notwendig, um einzuschätzen, ob ein Endpunkt der Kategorie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer zuzuordnen ist (siehe Abschnitt 2.5.1).

Die UEs wurden in der Studie PACIFIC bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation erhoben. Die für die relevante PD-L1 Population vorliegenden Auswertungen schließen UEs, die nach Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie auftraten, von den Auswertungen aus. Für die Gesamtpopulation sind in den Studienunterlagen Auswertungen beschrieben, die alle UEs bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation umfassen,

unabhängig davon, ob nach Abbruch der Therapie eine Folgetherapie begonnen wurde oder nicht. Diese Auswertungen wären für die relevante PD-L1 Population ebenfalls vorzuziehen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Der pU berechnet den Test auf Interaktion mittels Regressionsanalysen mit entsprechendem Interaktionsterm. Gemäß Methodenpapier des IQWiG wurden Subgruppenanalysen vom pU nur durchgeführt, wenn in jeder der Subgruppen mindestens 10 Patienten vorhanden waren und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Raucherstatus (Raucher versus Nichtraucher)
- Krankheitsstadium (Stadium IIIA versus Stadium IIIB)
- Histologie (plattenepithelial versus andere)
- Bestes Ansprechen auf vorherige antineoplastische Therapie (Vollständiges Ansprechen [CR] versus partielles Ansprechen [PR] versus stabile Erkrankung [SD])
- Art der Chemotherapie 1 (gemcitabinbasiert versus nicht gemcitabinbasiert)
- Art der Chemotherapie 2 (cisplatinbasiert versus carboplatinbasiert versus cisplatin- und carboplatinbasiert)
- Zeit von der letzten Bestrahlung bis Randomisierung (< 14 Tage versus \geq 14 Tage)
- European Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 [normale Aktivität] versus 1 [eingeschränkte Aktivität]); Patientinnen und Patienten mit fehlendem Performance Status wurden der Kategorie 1 (eingeschränkte Aktivität) zugeordnet.
- Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika)
- Ethnie (weiß versus schwarz/afroamerikanisch versus asiatisch versus andere)
- PD-L1-Status (\geq 25 % versus \geq 1 % bis < 25 % versus unbekannt)
- EGFR-Status (positiv versus negativ versus unbekannt)

Für das Gesamtüberleben wurde zusätzlich zu den oben aufgeführten Subgruppenanalysen die folgende Subgruppe post hoc analysiert: Land (Deutschland versus Rest der Welt). Da für die anderen Endpunkte jedoch hierzu keine Ergebnisse vorliegen wird das prädefinierte Merkmal „Region (Asien versus Europa versus Süd- und Nordamerika)“ für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Von den oben aufgeführten Subgruppenmerkmalen sind die Merkmale Geschlecht, Alter, Region, Art der Chemotherapie 2, Raucherstatus, Histologie, PD-L1-Status und EGFR-Status relevant. Das Merkmal „Art der Chemotherapie 2“ wird betrachtet, da die möglichen unterschiedlichen Effekte durch cisplatinbasierte versus carboplatinbasierter Chemotherapie im Rahmen von Dossierbewertungen wiederholt diskutiert wurden. Der PD-L1-Status und EGFR-Status wurden gewählt, da bekannt ist, dass ein unterschiedlicher Nutzen verschiedener Therapien je nach Ausprägung des Merkmals vorliegt (und deshalb basierend auf diesen Merkmalen Therapieentscheidungen im Stadium IV getroffen werden). Das vom pU betrachtete Merkmal ECOG-PS wird in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG 0 und ECOG 1 nicht geeignet ist, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen.

Für das Gesamtüberleben liegen zu allen oben genannten Subgruppenmerkmalen Analysen vor. Für die weiteren Endpunkte (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) waren in der Studie PACIFIC keine Subgruppenanalysen prädefiniert. Der pU führt daher post hoc Subgruppenanalysen für diese Endpunkte durch. Er beschränkt sich dabei allerdings auf die Merkmale Geschlecht, Alter und Region. Auswertungen zu den weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Merkmalen (siehe Abschnitt 2.4.4) legt der pU für diese Endpunkte nicht vor. Diese sind für die vorliegende Bewertung jedoch erforderlich.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Durvalumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Durvalumab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Durvalumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU stellt dar, dass für die Ergebnisse der Studie PACIFIC eine hohe Ergebnissicherheit bestehe. Die hohe Ergebnissicherheit begründet der pU mit der aus seiner Sicht hohen Studienqualität und der Evidenzstufe Ib der Studie PACIFIC. Das Verzerrungspotenzial sei sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch als niedrig einzustufen. Der pU verweist zudem auf die Validität der Endpunkte sowie der Analysen. Der pU beschreibt weiterhin, dass in der PACIFIC-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen und die Aussagekraft von Subgruppenanalysen generell kritisch zu beurteilen sei. Deshalb wurden vom pU die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Aufgrund der nach Einschätzung des pU hohen Ergebnissicherheit der Studie PACIFIC können aus Sicht des pU daher Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird entsprechend der Einschätzung des pU als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 2.3.2). Allerdings ergeben sich aus den für die Studie PACIFIC vorliegenden Limitationen, die u. a. das Krankheitsstadium der eingeschlossenen Patientenpopulation sowie die Vorbehandlung betreffen, Einschränkungen bei der Aussagesicherheit für alle Endpunkte (siehe Abschnitt 2.3.2). Auch ist für einzelne Endpunkte aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und einer potenziell informativen Zensierung das Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher auf Basis der vorliegenden Daten zur Studie PACIFIC nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass bei der für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientengruppe ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zu BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie vorliege. Der pU zieht für seine Beschreibung des Zusatznutzens die von ihm ausgewählten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen heran.

Bei der Beschreibung der Nebenwirkungen erläutert der pU, dass sich für einzelne UEs statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab im Vergleich zu BSC zeigen. Dies gelte für einen Teil der AESI und für Behandlungsabbrüche aufgrund von UEs, nicht jedoch für jegliche UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4), SUEs und UEs, die zum Tod führen. Eine Ableitung des Zusatznutzens für die einzelnen UE-Endpunkte nimmt der pU dabei nicht vor.

Der Stellenwert der beobachteten UEs relativiert sich aus Sicht des pU angesichts fehlender Gruppenunterschiede bei den Endpunkten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aus diesem Grund sieht der pU eine Herabstufung des seiner Einschätzung nach in den anderen Endpunkten gezeigten Zusatznutzens als nicht sachgerecht an. Der pU weist zudem darauf hin, dass es sich bei den immunvermittelten UE um gut handhabbare Nebenwirkungen einer immunmodulatorischen Therapie handle. Daher leitet der pU für die Kategorie Nebenwirkungen insgesamt keinen zusätzlichen Schaden bzw. keinen Zusatznutzen ab. In der Gesamtbetrachtung folgt daraus aus Sicht des pU ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zu BSC.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen gehen in die Einschätzung des Zusatznutzens des pU teilweise nicht patientenrelevante Endpunkte sowie nicht sachgerechte Analysearten ein (siehe dazu Abschnitt 2.4.3 und Abschnitt 2.7.4.3.2). Zum anderen liegen für mehrere Endpunkte der Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Durvalumab vor. Darunter sind Endpunkte, die den SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) und somit der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zuzuordnen siehe (siehe Abschnitt 2.5.1). Die Argumentation des pU, dass diese Ergebnisse aufgrund fehlender Gruppenunterschiede bei den Endpunkten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen, ist daher nicht stichhaltig. In der vorliegenden Bewertung werden zusätzlich zu den vom pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) beschriebenen Endpunkte weitere UE-Endpunkte (SOC und PT) berücksichtigt. Insgesamt liegen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen auf Endpunktebene mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Durvalumab vor. In der Gesamtschau wird durch diese negativen Effekte das Ausmaß des Zusatznutzens reduziert (siehe Abschnitt 2.5.2).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Durvalumab eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Durvalumab herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Durvalumab angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist [3].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium III gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union Internationale contre le Cancer (UICC) der 7. Auflage [19].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass das Progressionsrisiko nach einer Radiochemotherapie aufgrund fehlender Therapieoptionen hoch ist. Es bestehe daher ein hoher therapeutischer Bedarf an einer Therapie für die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, um den Gesundheitszustand zu erhalten und das Gesamtüberleben zu verlängern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung zieht der pU die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecodes: C33 bis C34 des Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10)) für das Jahr 2018 heran. Einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [20] entnimmt er dazu eine Schätzung über 55 700 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

Die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms enthält sowohl Erwachsene als auch Kinder. Der pU erläutert, dass der Anteil der 0 bis 19-Jährigen mit unter 0,1 % für das Jahr 2014 sehr gering sei [21] und daher vernachlässigt werden könne.

Anschließend grenzt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über 7 Rechenschritte auf die GKV-Zielpopulation ein.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom

Zur Bestimmung des lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms stützt sich der pU auf die Definition der European Society for Medical Oncology (ESMO) [22] und ermittelt für diesen Rechenschritt die Patientengruppe mit Lungenkarzinom im Stadium III. Er zieht dazu 2 Quellen heran. Der Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2018 beinhaltet Kennzahlen für das Bezugsjahr 2016 von 46 Lungenkrebszentren [23]. Die Auswertung umfasst 18 483 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem beziehungsweise noch nicht vorbehandeltem Lungenkarzinom (ICD-10-Code: C34), davon befanden sich 4555 (24,6 %) Patientinnen und Patienten im Stadium III [23,24]. Auf Grundlage einer Registerdatenanalyse zur Versorgungssituation des Lungenkarzinoms in Deutschland der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) weist er zudem einen Anteil von 23,0 % der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III aus [25].

Der pU bildet einen Mittelwert (23,8 %) und gibt 13 278 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Stadium III) an.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom

Den Anteil der Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom entnimmt der pU ebenfalls dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG [23]. Er gibt an, dass 68,7 % an allen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom keine dokumentierte Operation aufweisen beziehungsweise ohne anatomische Lungenresektion operiert wurden.

Für den pU ergeben sich auf dieser Grundlage 9124 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil aus 2 verschiedenen Quellen. Gemäß den Angaben der ADT weisen 83,2 % der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom ein NSCLC auf [25]. Aus den Angaben des Tumorregisters München (TRM) zum kleinzelligen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom leitet der pU einen Anteil von 81,0 % ab [26,27].

Er überträgt den Mittelwert (82,1 %) auf den vorherigen Rechenschritt und ermittelt 7492 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden

Der pU verweist auf die S3-Leitlinie und setzt für die weitere Betrachtung die Radiochemotherapie mit der platinbasierten Radiochemotherapie gleich [4]. Für den Anteil der Patientengruppe mit platinbasierter Radiochemotherapie bezieht er sich erneut auf den Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG [23]. Demnach erhalten 41,38 %

der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₄ oder IIIB eine Radiochemotherapie. Der pU erläutert, dass es sich bei der Subklassifikation IIIA₄ um das Stadium IIIA mit mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) handelt und dass dieses gemäß ESMO generell als inoperabel eingestuft wird [22].

Auf dieser Grundlage berechnet er 3100 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Der pU gibt an, für diesen Rechenschritt auf 2 klinische Studien zurückzugreifen, da aktuell keine epidemiologischen Daten vorlägen. Eine Studie von Flentje et al. (2016) aus Deutschland weist einen Anteil von 86,6 % der Patientinnen und Patienten ohne Progression nach erfolgter Radiochemotherapie mit Vinorelbin und Cisplatin aus [28]. Eine Studie von Kelly et al. (2008), die in den USA und Kanada durchgeführt wurde, berichtet von 76,9 % der Patientinnen und Patienten ohne Progression nach einer Radiochemotherapie mit Etoposid und Cisplatin [29].

Der pU bildet eine Spanne und ermittelt 2383 bis 2683 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren

Zur Herleitung der Patientengruppe, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren, zieht der pU die Daten der PACIFIC-Studie heran, die einen Anteil von 67,2 % an allen Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation mit vorliegenden Angaben zur Expression von PD-L1 ausweist [30,31].

Auf dieser Grundlage bestimmt er 1601 bis 1803 Patientinnen und Patienten für diesen Rechenschritt.

Schritt 7) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2017 von 87,3 % [32,33] berechnet der pU 1398 bis 1574 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU für die Bestimmung der bereits vorbehandelten Zielpopulation ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Er begründet die Verwendung der Inzidenz damit, dass er von einem grundsätzlich zeitnahen Beginn einer systemischen Therapie mit Durvalumab nach Abschluss einer platinbasierten Radiochemotherapie ausgeht. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Er vernachlässigt jedoch

die Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren.

Diese prävalente Patientenpopulation aus den Vorjahren hat mit großer Wahrscheinlichkeit bereits eine Vortherapie in einem früheren Stadium erhalten. Jedoch erfolgt die Verabreichung einer platinbasierten Radiochemotherapie (und die zeitnah darauf folgende Therapie mit Durvalumab) erst im lokal fortgeschrittenen Stadium. Prävalente Patientinnen und Patienten der Vorjahre, die im Betrachtungsjahr neu in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren, kommen daher auch für eine erstmalige platinbasierte Radiochemotherapie und eine anschließende Behandlung mit Durvalumab infrage.

Zu Schritten 1), 2) und 4) Die Anteilswerte aus dem Jahresbericht der DKG sind mit Unsicherheit behaftet, da davon auszugehen ist, dass innerhalb der zertifizierten Lungenkrebszentren schwerer erkrankte Patientinnen und Patienten behandelt werden.

Zu Schritt 2) Der pU verweist auf eine mögliche Überschätzung, da zusätzlich Patientinnen und Patienten, die trotz Operabilität nicht operiert werden, im Anteilswert der DKG berücksichtigt werden. Dies ist nachvollziehbar. Der Anteil dieser Patientengruppe wird jedoch als gering eingeschätzt.

Zu Schritt 3) Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an der Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen Lungenkarzinom verwendet der pU als Datengrundlage die Angaben der ADT und des TRM. Die daraus entnommenen Anteilswerte beziehen sich jedoch auf Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, ohne Einschränkung bezüglich Operabilität oder Stadieneinteilung. Da dem Rechenschritt somit eine unterschiedliche Grundgesamtheit zugrunde liegt, ist der vom pU herangezogene Anteilswert mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4) Der pU weist darauf hin, dass die Patientengruppe im Stadium IIIA₄ oder IIIB nicht die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einer inoperablen Erkrankung im Stadium III abbildet. Er erläutert, dass eine Über- oder Unterschätzung daher nicht auszuschließen ist. Dies ist nachvollziehbar.

Zu Schritten 5) und 6) Es ist grundsätzlich anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Sowohl für die Untergrenze als auch für die Obergrenze ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren und nach einer erhaltenen Radiochemotherapie keinen Progress erlitten, nicht berücksichtigt wurden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU bestimmt prognostiziert die Inzidenz und Prävalenz der Jahre 2017 bis 2023 unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung der Inzidenz- und Prävalenzraten bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Inzidenz- und Prävalenzrate bei Männern. Auf Basis der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L2-W2) des Statistischen Bundesamtes [34] und der vom pU prognostizierten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und Prävalenzraten des RKI und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [20,21], geht der pU von einer leicht steigenden Inzidenz und Prävalenz für die nächsten Jahre aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Durvalumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Best supportive Care

Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen der Fachinformation [3]. Durvalumab wird alle 2 Wochen verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate [3]. Der pU nimmt eine Behandlungsdauer von 1 Jahr an, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Durvalumab entsprechen der Fachinformation [3]. Der Verbrauch von Durvalumab richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU das geschlechtsspezifische durchschnittliche

Körpergewicht gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde und ermittelt den jeweiligen Verbrauch separat für Frauen (684 mg) und Männer (843 mg) [35].

Abweichend davon ergibt sich unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Erwachsene von 77,0 kg gemäß Mikrozensus [35] ein durchschnittlicher Verbrauch von 770 mg pro Gabe.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Überwachung von Leberwerten oder der Schilddrüsenfunktion, die gemäß Fachinformation bei einer Behandlung mit Durvalumab anfallen [3].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe vernachlässigt der pU für Durvalumab.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Durvalumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 104 281,32 € pro Patientin beziehungsweise 122 695,82 € pro Patient. Diese enthalten die Arzneimittelkosten. Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Erwachsene von 77 kg gemäß Mikrozensus [35] ergeben sich unter Einbeziehung des Verwurfs Arzneimittelkosten, die der Obergrenze (122 695,82 €) der vom pU ausgewiesenen Spanne entsprechen.

Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Durvalumab, wie zum Beispiel die regelmäßige Überwachung von Leberwerten oder der Schilddrüsenfunktion.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe vernachlässigt der pU für Durvalumab.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert qualitativ Aspekte der Kontraindikationen, Behandlungsabbrüche und Patientenpräferenzen. Er rechnet mit einem raschen, dynamischen Einsatz von Durvalumab in der Zielpopulation, gibt aber gleichzeitig an, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile zurzeit noch nicht möglich sei.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unsicher, da sich verwendete Anteilswerte aufgrund einer unterschiedlichen Grundgesamtheit nicht auf vorherige Rechenschritte übertragen lassen. Sowohl für die Untergrenze als auch für die Obergrenze ist jedoch insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden, im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren und nach einer erhaltenen Radiochemotherapie keinen Progress erlitten, nicht berücksichtigt wurden.

Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Erwachsene von 77 kg gemäß aktuellen Angaben des Mikrozensus [35] ergeben sich Arzneimittelkosten, die der Obergrenze der vom pU ausgewiesenen Spanne entsprechen.

Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Überwachung von Leberwerten oder der Schilddrüsenfunktion.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe vernachlässigt der pU für Durvalumab.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Durvalumab ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: 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 $\geq 1\%$ 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	1398 bis 1574	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unsicher, da sich verwendete Anteilswerte unter anderem aufgrund einer unterschiedlichen Grundgesamtheit nicht auf vorherige Rechenschritte übertragen lassen. Sowohl für die Untergrenze als auch für die Obergrenze ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden, im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren und nach einer erhaltenen Radiochemotherapie keinen Progress erlitten, nicht berücksichtigt wurden.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	104 281,32 (Frauen) ^b bis 122 695,82 (Männer) ^b	Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Erwachsene von 77 kg gemäß Mikrozensus [35] ergeben sich Arzneimittelkosten, die unter Berücksichtigung des Verwurfs der Obergrenze (122 695,82 €) der vom pU ausgewiesenen Spanne entsprechen. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Überwachung von Leberwerten oder der Schilddrüsenfunktion. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe vernachlässigt der pU für Durvalumab.
Best supportive Care ^c		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angabe des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC sollten auf Basis der PD-L1-Tumorexpression, die mit einem validierten Test bestätigt wurde, für die Behandlung mit Durvalumab selektiert werden.

Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Verdacht einer Krankheitsprogression bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression weiter zu behandeln.

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt.

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels radiologischer Bildgebung untersucht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf abnorme Leberwerte getestet werden und darüber hinaus, wenn dies nach klinischer Beurteilung indiziert ist. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose sollte entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes mellitus sollten Patienten entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollten Patienten entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht werden und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis, einer Myositis, einer Polymyositis sowie Pankreatitis-Ereignisse überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis, oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Fachinformation Imfinzi 50 mg/ml; Stand der Information: September 2018.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 2018. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
5. Haslam A, Prasad V. When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic? *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1079-1081.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919-1929.
7. Copur MD, Gauchan D, Ramaekers R. Durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(9): 868.
8. D'Angelillo RM, Ramella S. Pacific trial: a new ocean or an abnormal wave? *J Thorac Dis* 2018; 10(3): 1225-1226.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
10. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1) [online]. 2012 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
11. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online]. 2012 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.

12. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: condition specific guidance (EMA/CHMP/703715/2012 Rev.2) [online]. 2015 [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf.
13. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5) [online]. 2017 [Zugriff: 05.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
15. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
16. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.
17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
19. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v1-v27.
20. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2013/2014*. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

22. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1573-1588.
23. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren [online]. 2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
24. Deutsche Krebsgesellschaft. FAQs zum Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren [online]. 2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>.
25. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2018.
26. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzell. BC; Survival [online]. 22.09.2016 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
27. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C33, C34; nicht-kleinzelliges BC [online]. 13.05.2015 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv-20150519/surv_C34n_G.pdf.
28. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S et al. GILT: a randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2016; 192(4): 216-222.
29. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2450-2456.
30. AstraZeneca. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) WHO have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC): study D4191C00001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
31. AstraZeneca. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy (PACIFIC): study D4191C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
32. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2018 [Zugriff: 06.07.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.

33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 06.07.2018]. URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.

35. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.09.2018]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

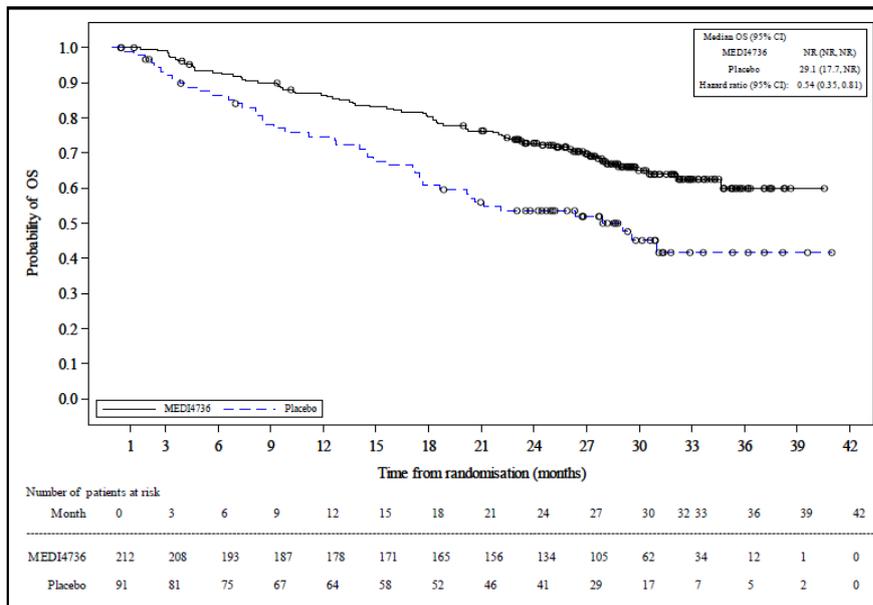


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

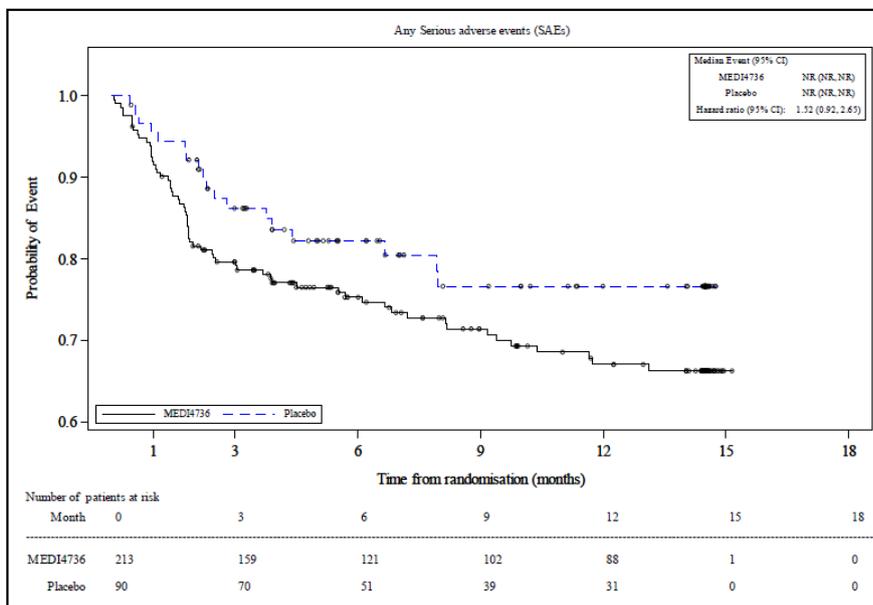


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

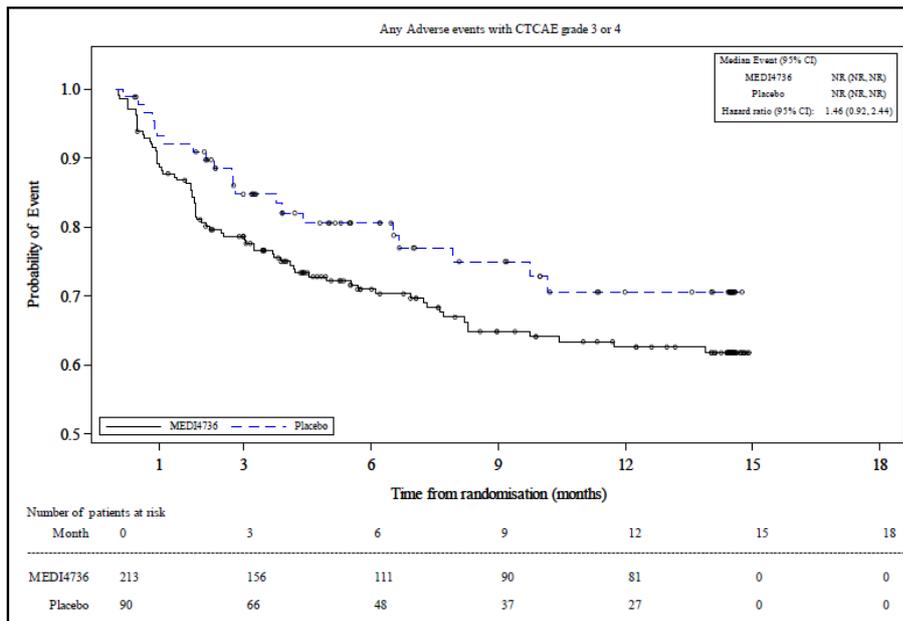


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

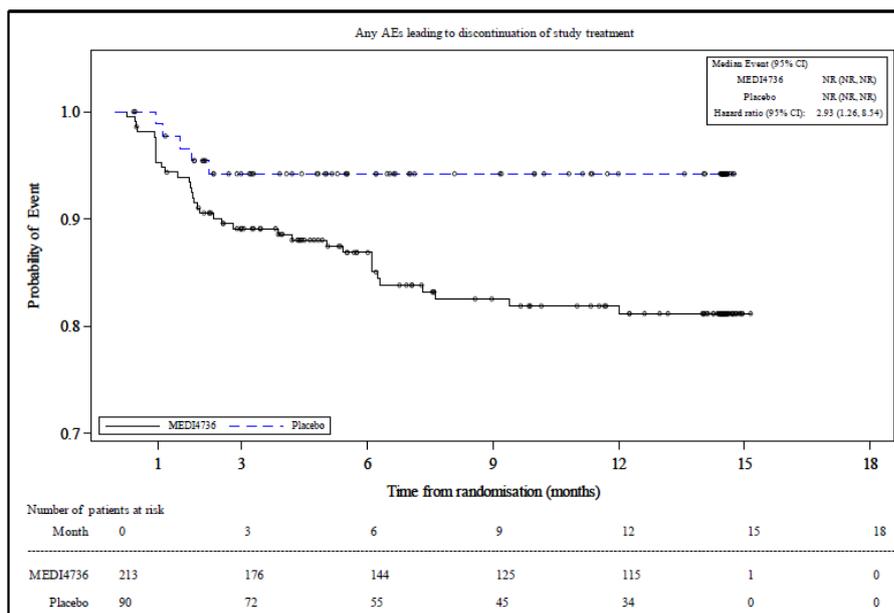


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

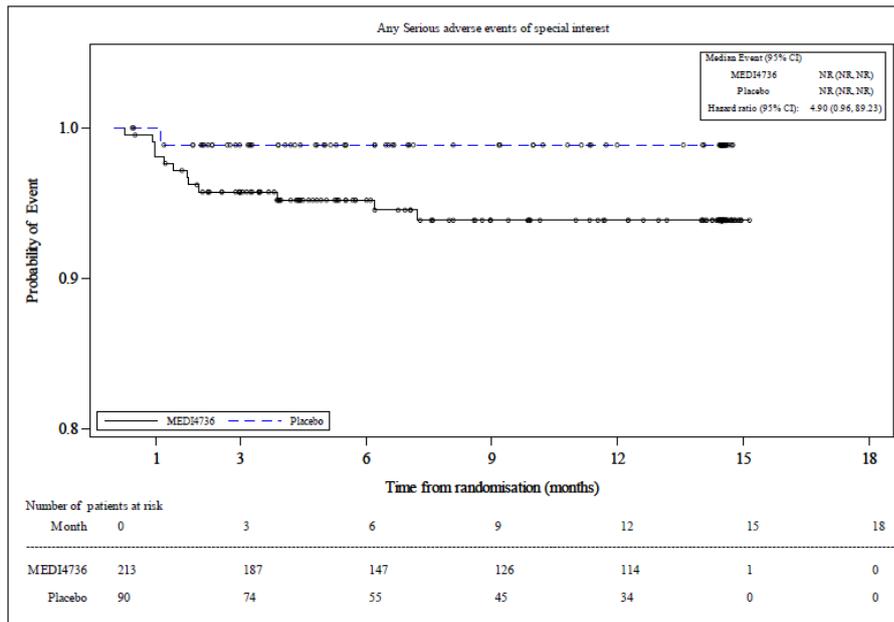


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

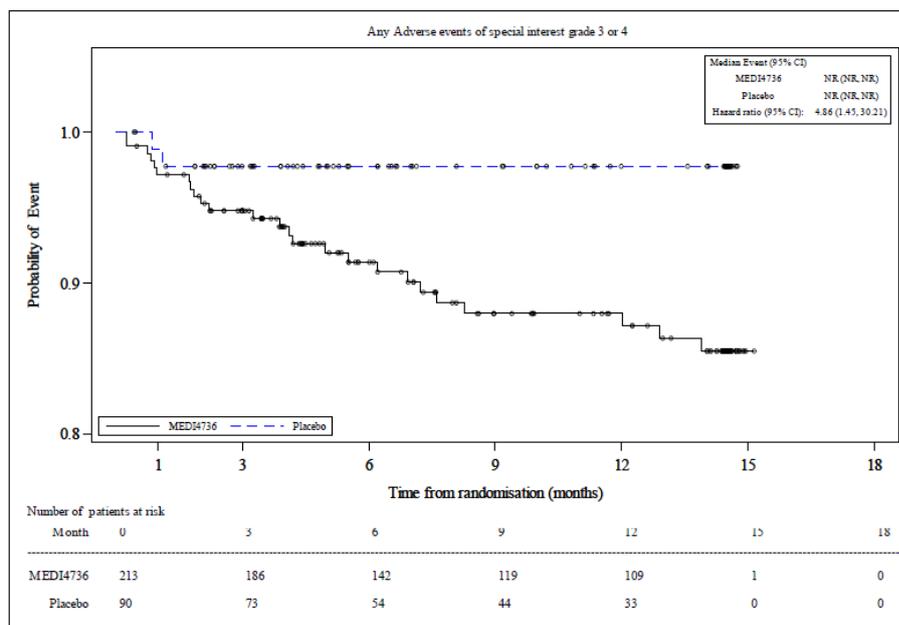


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

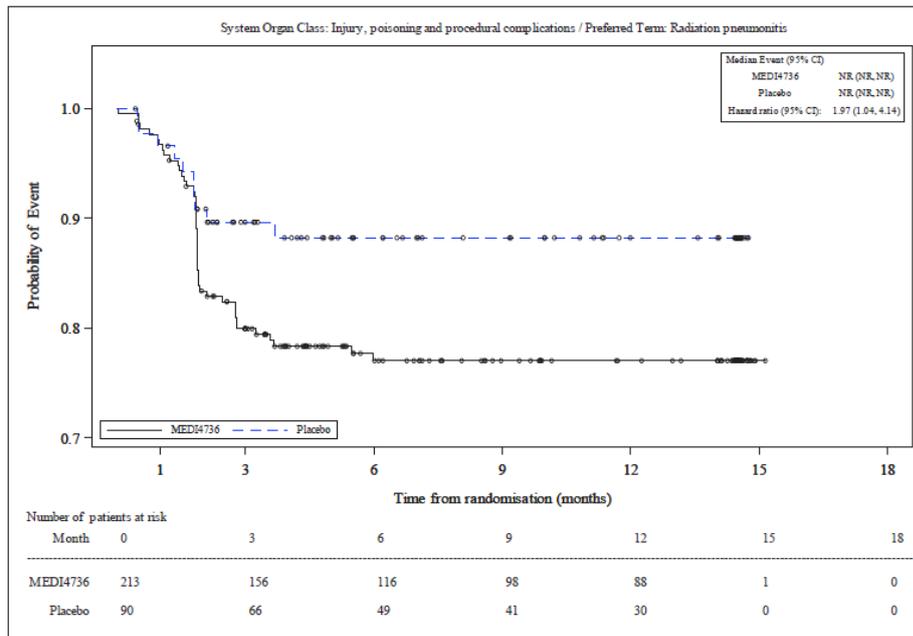


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt strahlenbedingte Pneumonitis (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

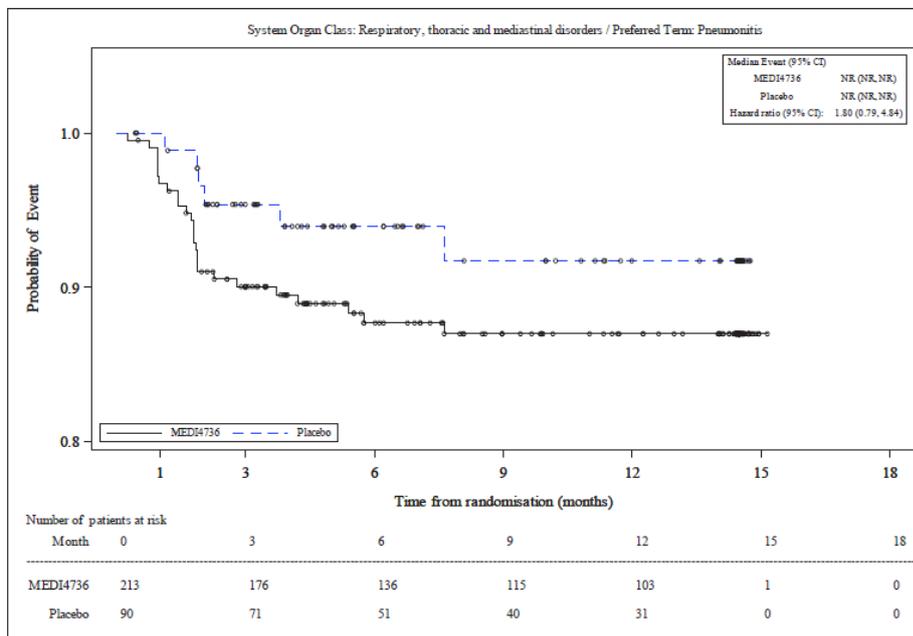


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Pneumonitis (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

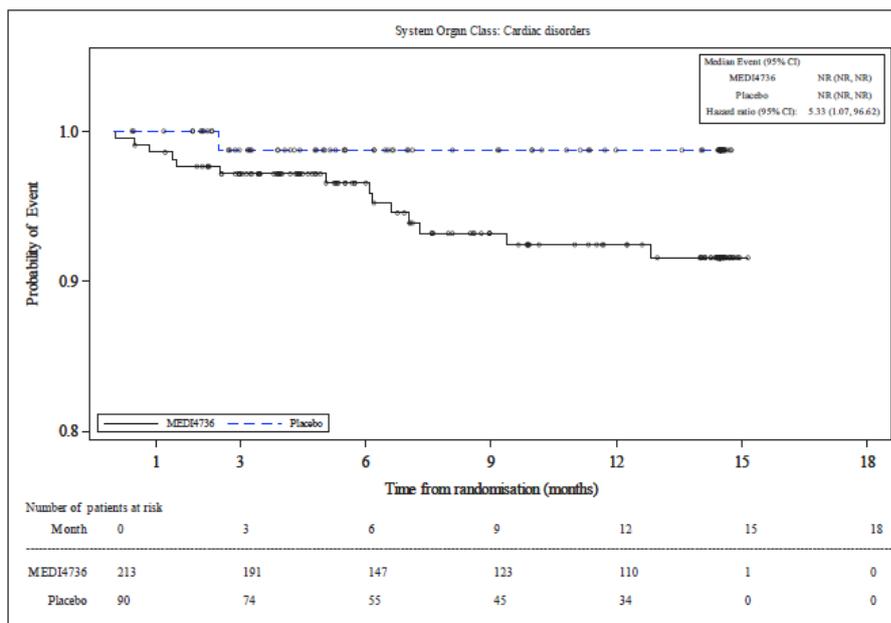


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, SUE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

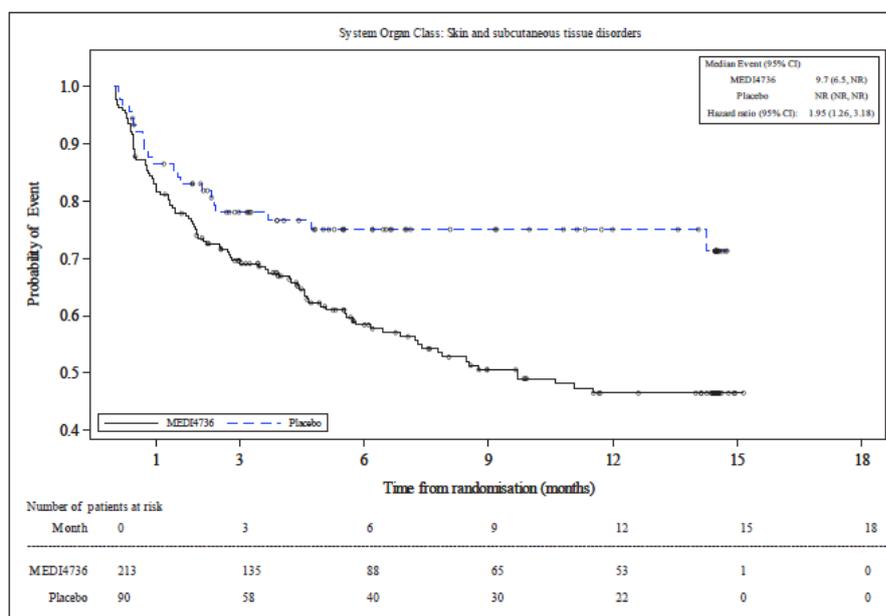


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

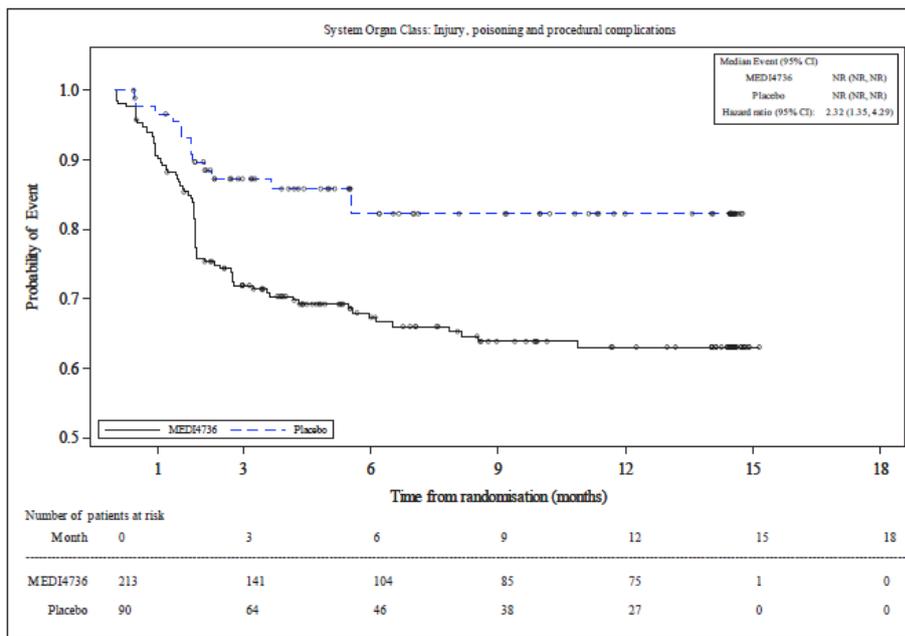


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

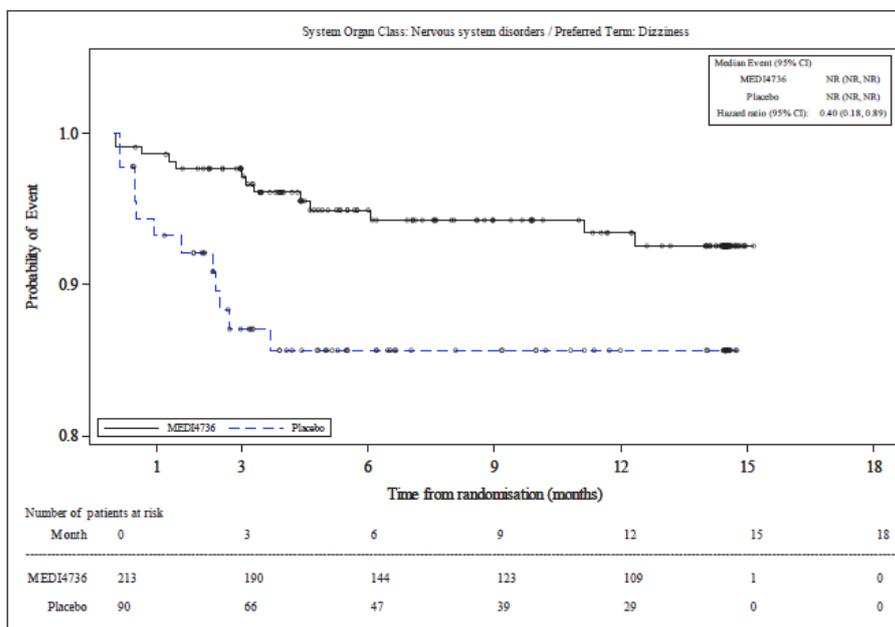


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwindelgefühl (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 213	Placebo N = 90
PACIFIC		
Gesamtrate UEs	205 (96,2)	83 (92,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (14,1)	11 (12,2)
Herzerkrankungen	27 (12,7)	10 (11,1)
Endokrine Erkrankungen	41 (19,2)	2 (2,2)
Hypothyreose	26 (12,2)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	122 (57,3)	42 (46,7)
Verstopfung	27 (12,7)	5 (5,6)
Diarrhoe	43 (20,2)	14 (15,6)
Übelkeit	24 (11,3)	14 (15,6)
Erbrechen	19 (8,9)	10 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	132 (62,0)	43 (47,8)
Asthenie	23 (10,8)	8 (8,9)
Fatigue	60 (28,2)	19 (21,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	16 (7,5)	12 (13,3)
Fieber	29 (13,6)	6 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	119 (55,9)	38 (42,2)
Nasopharyngitis	22 (10,3)	5 (5,6)
Pneumonie	30 (14,1)	7 (7,8)
Infektion der oberen Atemwege	28 (13,1)	8 (8,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	73 (34,3)	14 (15,6)
Strahlenbedingte Pneumonitis	47 (22,1)	10 (11,1)
Untersuchungen	60 (28,2)	15 (16,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	70 (32,9)	26 (28,9)
Verminderter Appetit	28 (13,1)	9 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	87 (40,8)	36 (40,0)
Arthralgie	27 (12,7)	14 (15,6)
Rückenschmerzen	22 (10,3)	10 (11,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 213	Placebo N = 90
PACIFIC		
Gesamtrate UEs	205 (96,2)	83 (92,2)
Erkrankungen des Nervensystems	74 (34,7)	28 (31,1)
Schwindelgefühl	13 (6,1)	12 (13,3)
Kopfschmerz	24 (11,3)	10 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (13,6)	11 (12,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (13,6)	5 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	141 (66,2)	56 (62,2)
Husten	71 (33,3)	24 (26,7)
Dyspnoe	46 (21,6)	23 (25,6)
Pneumonitis	26 (12,2)	6 (6,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	99 (46,5)	22 (24,4)
Pruritus	36 (16,9)	4 (4,4)
Ausschlag	27(12,7)	7(7,8)
Gefäßerkrankungen	35 (16,4)	8 (8,9)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 213	Placebo N = 90
SOC^a		
PT^a		
PACIFIC		
Gesamtrate SUEs	64 (30,0)	18 (20,0)
Herzerkrankungen	14 (6,6)	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (10,8)	8 (8,9)
Pneumonie	12 (5,6)	5 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,0)	3 (3,3)
a: MedDRA-Version 19.1.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige UEs CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 213	Placebo N = 90
SOC^a		
PT^a		
PACIFIC		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)	72 (33,8)	21 (23,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (10,3)	8 (8,9)
Untersuchungen	11 (5,2)	2 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (6,6)	4 (4,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,0)	3 (3,3)
a: MedDRA-Version 19.1.; SOC -Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm)
– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 213	Placebo N = 90
SOC^a		
PT^a		
PACIFIC		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	36 (16,9)	5 (5,6)
Herzerkrankungen	4 (1,9)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,9)	2 (2,2)
Pneumonie nekrotisierend	0 (0,0)	1 (1,1)
Pneumonie	2 (0,9)	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (2,3)	2 (2,2)
strahlenbedingte Pneumonitis	5 (2,3)	2 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (6,6)	1 (1,1)
Dyspnoe	3 (1,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	10 (4,7)	1 (1,1)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – BegleitbehandlungenTabelle 28: Begleitbehandlungen ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (Gesamtpopulation)

Studie Kategorie, n (%)	Durvalumab + BSC	Durvalumab + BSC
PACIFIC	N ^a = 476	N ^a = 237
Protonenpumpeninhibitoren	252 (52,9)	108 (45,6)
Glukokortikoide	222 (46,6)	94 (39,7)
Anilide	189 (39,7)	86 (36,3)
Fluorchinolone	153 (32,1)	66 (27,8)
natürliche Opiumalkaloide	139 (29,2)	72 (30,4)
Statine	115 (24,2)	62 (26,2)
Propionsäure-Derivate	114 (23,9)	53 (22,4)
Benzodiazepin-Derivate	97 (20,4)	59 (24,9)
Penizillin und Beta-Lactamase Inhibitoren	107 (22,5)	48 (20,3)
selektive Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten	105 (22,1)	41 (17,3)
Opium Alkaloide und Derivate	96 (20,2)	47 (19,8)
Thrombozytenaggregationshemmer (ohne Heparin)	90 (18,9)	51 (21,5)
osmotische (salinische) Laxantien	84 (17,6)	53 (22,4)
Betablocker (selektive)	88 (18,5)	37 (15,6)
Anticholinergika	82 (17,2)	37 (15,6)
Mukolytika	77 (16,2)	42 (17,7)
andere Arzneimittel für Magengeschwüre und gastroösophageale Refluxkrankheit	77 (16,2)	39 (16,5)
Heparine	83 (17,4)	33 (13,9)
Dihydropyridin Derivate	78 (16,4)	38 (16,0)
Makrolide	81 (17,0)	32 (13,5)
Schilddrüsenhormone	81 (17,0)	17 (7,2)
Adrenergika (ohne Anticholinergika)	76 (16,0)	35 (14,8)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

BSC: Best supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?