



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Durvalumab

Vom 4. April 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss.....	18
6.	Anhang.....	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen.....	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.2.4	Therapiekosten.....	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH	42

5.2	Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 90	
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG.....	95
5.4	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	100
5.5	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	102
5.6	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	110
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	131
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	136
D.	Anlagen	141
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	141
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	160

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Durvalumab ist der 15. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi®) gemäß Fachinformation

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sind die Wirkstoffe Nintedanib, Pemetrexed, der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab, die Tyrosinkinase-Inhibitoren Crizotinib, Afatinib, Ramucirumab, Gefitinib, Osimertinib und Erlotinib, sowie die Chemotherapeutika Cisplatin, Etoposid, Paclitaxel, Vinorelbin und Vindesin grundsätzlich zugelassen.

Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.

Eine explizite Zulassung für die vorliegende Therapiesituation, in der Erhaltungstherapie, weisen lediglich Erlotinib und Pemetrexed auf. Die jeweiligen Zulassungen sind jedoch auf Patienten ohne Krankheitsprogression nach vorheriger Chemotherapie eingeschränkt.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt insbesondere für inoperable Patienten die Strahlentherapie in Betracht.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- o Afatinib: Beschlüsse vom 5. November 2015 und vom 20. Oktober 2016
- o Crizotinib: Beschlüsse vom 2. Mai 2013, vom 15. Dezember 2016 und vom 16. März 2017
- o Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- o Nivolumab: Beschlüsse vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016
- o Osimertinib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und vom 19. Oktober 2017
- o Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- o Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Beschluss zu "Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung" vom 21. Oktober 2010:

- o Protonentherapie bei der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

- zu 4. Die nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse durchzuführende Erstlinienbehandlung inoperabler Patienten im Stadium III ist eine Radiochemotherapie, sofern Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen. Nach der Behandlung besteht jedoch ein hohes systemisches Rezidivrisiko. Durvalumab wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet in der Erhaltungstherapie von inoperablen Patienten angewendet, wenn deren Erkrankung nach vorheriger Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. In dieser Therapiesituation ist bislang keine Standardtherapie etabliert.

Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib und das Folsäureanalogon Pemetrexed sind jeweils zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC nach Erstlinienchemotherapie zugelassen, allerdings nicht nach vorheriger Radiochemotherapie.

Der Nutzen einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie als Erhaltungstherapie im Nachgang einer simultanen Radiochemotherapie konnte

insgesamt in randomisierten Studien bisher nicht belegt werden. Eine konsolidierende Chemotherapie wird daher auch in Leitlinien außerhalb von Studien nicht empfohlen.

Gefitinib wurde zwar im Rahmen einer Studie als Erhaltungstherapie untersucht, es zeigte sich jedoch kein Vorteil für die zusätzliche Intervention.

Darüber hinaus gibt es gegenwärtig keine relevante Evidenz für eine Erhaltungstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist somit eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Für Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie PACIFIC vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Verbindung mit einer unterstützenden symptomorientierten Behandlung (Best-Supportive-Care).

Die noch laufende Studie wird seit Mai 2014 an 235 Zentren in insgesamt 26 Ländern durchgeführt. Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2018, dem primären Datenschnitt für die PFS-Analyse und der ersten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Weitere Datenschnitte sind ereignisgesteuert nach 393 und schließlich 491 Todesfällen geplant.

Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in gutem Allgemeinzustand (WHO Performance Status 0 und 1), deren Erkrankung nach mindestens 2 Zyklen einer vorangegangenen platin-haltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Die Gesamtstrahlendosis der Radiotherapie sollte gemäß der Einschlusskriterien $60 \text{ Gy} \pm 10 \%$ betragen, was als hinreichende Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland gewertet wird.

Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression. Lediglich für 63 % der insgesamt 713 Patienten lagen verwertbare Informationen zum PD-L1-Status vor. Für einen bedeutenden Anteil der Patienten liegen keinerlei Angaben vor, bzw. wurde die PD-L1-Expression vor Durchführung der Radiochemotherapie bestimmt, wodurch die Ergebnisse für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienintervention nicht mehr

hinreichend sicher repräsentativ sind. Die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ erfolgte auf Grundlage von Subgruppenanalysen, die die EMA anforderte und die daraufhin post-hoc durchgeführt wurden. Von den 451 Patienten mit verwertbaren Informationen zur PD-L1-Expression wiesen 67,2 % eine Expression $\geq 1\%$ auf, sodass die bewertungsrelevante Teilpopulation der PACIFIC-Studie insgesamt 303 Patienten umfasst.

Diese Patienten waren randomisiert im Verhältnis 2:1 dem Interventions- (212 Patienten) bzw. dem Vergleichsarm (91 Patienten) zugeordnet. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten fachinformationskonform für bis zu ein Jahr alle 2 Wochen eine Durvalumab-Infusion (10 mg/kg Körpergewicht). Im Vergleichsarm wurde entsprechend dem Behandlungsschema Placebo verabreicht.

Sofern die Behandlung nicht vorzeitig aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität abgebrochen wurde, war eine zweite Behandlungsphase für bis zu weitere 12 Monate individuell möglich.

Sowohl das progressionsfreie Überleben nach RECIST 1.1-Kriterien, als auch das Gesamtüberleben waren primäre Endpunkte der PACIFIC-Studie. Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen, das progressionsfreie Überleben unter Folgetherapie (PFS2) und verschiedene Endpunkte des Therapieansprechens erhoben. Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, dem lungenkrebs-spezifischen EORTC QLQ-LC13 und der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst. Nebenwirkungen wurden ebenso untersucht.

Die Nachbeobachtung erfolgte für das Gesamtüberleben bis zum Tod und für die Nebenwirkungen bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation. Für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte war die Nachbeobachtung auf 30 Tage nach bestätigter Progression begrenzt, bei Therapieabbruch vor der Progression bis zur bestätigten Progression oder bei Behandlung über die bestätigte Progression hinaus bis zum Absetzen der Studienmedikation.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der PACIFIC-Studie definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ verstarben bis zum Datenschnitt vom 22. März 2018 insgesamt 115 Patienten, 70 im Interventionsarm und 45 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 33,0 % bzw. 49,5 %. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Vergleichsarm 29,1 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,54; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,35; 0,81]; p-Wert 0,003).

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der PACIFIC-Studie eine deutliche Verbesserung für Durvalumab vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt PFS ist in der Studie PACIFIC operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST1.1-Kriterien oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studienarmen statistisch signifikant unterschiedlich, zugunsten der Intervention (HR: 0,44; [95%-KI: 0,31;0,63]; p-Wert <0,0001). Durch die Behandlung mit Durvalumab wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis um 18,3 Monate verlängert (23,9 Monate vs. 5,6 Monate). Auch der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Vergleichsarm mit 72,5 % im Vergleich zu 46,7 % höher.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Visuelle Analogskala EQ-5D

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten liegen Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten vor. Zu späteren Auswertungszeitpunkten sind die Rücklaufquoten zu gering.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen unter Zensurierung des Ereignisses Tod. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Symptomskalen EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-LC13

Die Symptomatik der Patienten wurde in der PACIFIC-Studie durch die insgesamt 18 Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-LC13 werden Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Für keine der in den beiden Fragebögen enthaltenen Symptomskalen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Responderanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte liegen nicht vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat lediglich die Verbesserungsrate ergänzend dargestellt.

In der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt liegt kein Zusatznutzen von Durvalumab hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus & Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Weder der globale Gesundheitsstatus noch die erhobenen Funktionsskalen weisen hinsichtlich der nachgereichten Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte einen statistisch signifikanten Unterschied aus.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegt auf Grundlage der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 kein Zusatznutzen von Durvalumab vor.

Nebenwirkungen

Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hatte im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis. (96,2 % vs. 92,2%). Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wie auch der schweren unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad 3/4, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Interventionsarm brachen 16,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 5,6 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant unterschiedlich, zuungunsten von Durvalumab (HR: 2,93 [95%-KI: 1,26; 8,54]; p-Wert 0,010).

Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich substanzklassencharakteristisch Nachteile hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs mit CTCAE Grad 3/4 (HR: 4,86; [95%-KI: 1,45; 30,21]; p-Wert 0,007). Bezüglich der immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde nicht vorgelegt.

Nachteile für Durvalumab zeigten sich des Weiteren bei den SOC's Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (alle UEs: HR: 1,95; [95%-KI: 1,26; 3,18]; p-Wert 0,002), Herzerkrankungen (SUEs: HR: 5,33; [95%-KI: 1,07; 96,62]; p-Wert 0,039), sowie auf Ebene der PTs beim Schwindelgefühl (UEs: HR: 0,40; [95%-KI: 0,18; 0,89]; p-Wert 0,026) und beim PT Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs: HR: 2,32; [95%-KI: 1,35; 4,29]; p-Wert 0,002).

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zuungunsten von Durvalumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, liegen Ergebnisse der PACIFIC-Studie zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Durvalumab führt im Vergleich zu Best-Supportive-Care zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Hinsichtlich keiner Subskala der verwendeten Messinstrumente zeigen sich relevante Unterschiede für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Dem gegenüber stehen Nachteile bei den Abbrüchen wegen UEs sowie bei bestimmten spezifischen unerwünschten Ereignissen (immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Herzerkrankungen, Schwindelgefühl und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen).

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegt. Somit wird für Durvalumab unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen eines randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnisse für die weiteren Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen hingegen werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand wird auch als hoch verzerrt eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten kommt ein zunehmend hoher Anteil fehlender Werte im Zeitverlauf hinzu.

Die gewählte Dauer der Nachbeobachtung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet des Weiteren nicht ausreichend um systematische Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte unter der Folgebehandlung auszuschließen, was insbesondere im Hinblick darauf von Bedeutung ist, dass sich die Folgetherapie in beiden Armen relevant unterscheiden. So wurden im Interventionsarm 22,2 % der Patienten mit einer Immuntherapie weiterbehandelt, im Vergleichsarm 44,0 % der Patienten. Mindestens eine Folgetherapie an sich erhielten 78,6 %, bzw. 87,7 % der Patienten. Für den deutschen Versorgungskontext kann davon ausgegangen werden, dass gegenwärtig ein höherer Anteil an Patienten, als dies im Rahmen der Studie der Fall war, zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung mit einer gegen PD-(L)1-gerichteten Therapie behandelt worden wäre. Unklar ist in diesem Zusammenhang zudem, ob an allen Studienzentren hinreichend gleiche Therapieoptionen für die Folgetherapien zur Verfügung standen, insbesondere hinsichtlich der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Unsicherheiten verbleiben des Weiteren dahingehend, dass im

Rahmen der PACIFIC-Studie nach histologischem oder zytologischem Staging entgegen den Empfehlungen aktueller Leitlinien eine bildgebende Untersuchung auf extrathorakale/extraabdominelle Metastasen nicht zwingend erforderlich war (z.B. MRT des Schädels, Skelettszintigraphie). Es kann dadurch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten im Stadium IV nach IASCL mit Fernmetastasen eingeschlossen wurden. Für metastasierte Patienten stehen weitere wirksame und zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit symptomatischen Metastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zur Abklärung auch im Rahmen der PACIFIC-Studie einer entsprechenden bildgebenden Diagnostik zugeführt worden wären. Somit könnten Patienten mit neurologisch unauffälligen Hirnmetastasen und Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen außerhalb des Thorax-, bzw. Abdominalbereichs eingeschlossen worden sein. Auch unter Berücksichtigung der Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird der potenzielle Anteil an fernmetastasierten Studienpatienten jedoch als gering eingeschätzt.

Ferner ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Auswertung aller aufgetretenen Pneumonitiden. In der Folge ist ein möglicher negativer Einfluss von Durvalumab auf das Auftreten von Pneumonitiden, was aufgrund vorliegender Auswertungen bspw. hinsichtlich des UEs strahlenbedingte Pneumonitis (PT) nicht fernliegend ist, nicht abschließend bewertbar.

Aufgrund der genannten Limitationen können aus den vorliegenden Ergebnissen insgesamt nur Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die vorliegende Bewertung von Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie PACIFIC.

Durvalumab führt im Vergleich zu BSC zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen weder vor- noch nachteilige Effekte für Durvalumab vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegen ausschließlich Ergebnisse zuungunsten von Durvalumab vor. Nachteile zeigen sich bei den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und hinsichtlich mehrerer spezifischer Nebenwirkungen, darunter immunvermittelte UEs.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegt.

Aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien und der Bildgebung zum Ausschluss einer Fernmetastasierung sind die Daten jedoch limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, unter Berücksichtigung der Ergänzungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens.

Der pharmazeutische Unternehmer geht bei seiner Herleitung von der Anzahl aller neu aufgetretenen Lungenkarzinome aus. Im Stellungnahmeverfahren wird diese Gesamtheit berechtigterweise um Patienten ergänzt, die zuvor in einem niedrigeren Stadium diagnostiziert wurden und dann in Stadium III progredierten.

Des Weiteren identifiziert er aus geeigneten Quellen die Gesamtzahl an Patienten im Stadium III und grenzt diese auf Grundlage einer hinreichenden Datenbasis auf inoperable Patienten und schließlich Patienten mit nicht-kleinzelliger Histologie ein.

Unter Zuhilfenahme von Daten aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG bestimmt der pharmazeutische Unternehmer nachfolgend den Anteil der Patienten, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden.

Belegt durch Einzelpublikationen wird im Anschluss der Anteil der Patienten ohne Progress nach Radiochemotherapie und folgend der Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression in mehr als $\geq 1\%$ der Tumorzellen ermittelt, bevor die Gesamtpopulation auf GKV-Patienten eingegrenzt wird.

Das Vorgehen zur Ermittlung der bewertungsgegenständlichen Patientenpopulation wird grundsätzlich als plausibel eingeschätzt, ist aufgrund der teilweise eingeschränkten Datenbasis jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi® (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2019).

Behandlungsdauer:

Die Behandlung mit Durvalumab ist gemäß Fachinformation auf maximal ein Jahr begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	1 x alle 14 Tage	26	1	26
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	10 mg/kg KG	770 mg	1 x 500 mg 3 x 120 mg	26	26 x 500 mg 78 x 120 mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	500 mg 120 mg	2.876,43 € 708,88 €	1,77 € 1,77 €	161,00 € 38,64 €	2.713,66 € 668,47 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Mai 2015, eingegangen am 19. Mai 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juli 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 27. Juli 2018 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 15. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 26. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. März 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	28. August 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	19. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. März 2019 19. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab

Vom 4. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Durvalumab wie folgt ergänzt:

Durvalumab

Beschluss vom: 4. April 2019

In Kraft getreten am: 4. April 2019

BAnz AT 20.05.2019 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2018):

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Studie PACIFIC: multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Durvalumab + BSC vs. BSC; Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 1 %

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-69) und dem Addendum (A19-21) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 AD: n. b.

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben^b					
	212	23,9 [17,2; n. e.] 99 (46,7)	91	5,6 [3,6; 11,0] 66 (72,5)	0,44 [0,31; 0,63] <0,0001 AD: 18,3 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^{c, e}					
Fatigue	212	5,6 [3,6; 11,2] 116 (54,7)	91	7,4 [3,7; 9,5] 50 (54,9)	0,92 [0,66; 1,30] 0,614
Übelkeit und Erbrechen	212	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (30,2)	91	n. e. [27,6; n. e.] 22 (24,2)	1,10 [0,68; 1,85] 0,700
Schmerz	212	9,2 [5,5; 11,4] 119 (56,1)	91	7,6 [3,7; 16,3] 44 (48,4)	0,99 [0,70; 1,43] 0,952
Dyspnoe	212	11,0 [5,5; 16,8] 104 (49,1)	91	11,1 [3,7; 33,4] 42 (46,2)	0,98 [0,68; 1,43] 0,898
Schlaflosigkeit	212	11,2 [9,2; 22,0] 104 (49,1)	91	11,1 [9,5; n. e.] 37 (40,7)	1,08 [0,74; 1,60] 0,686

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Appetit-minderung	212	32,9 [14,0; n. e.] 82 (38,7)	91	n. e. [33,4; n. e.] 22 (24,2)	1,56 [0,98; 2,60] 0,074
Obstipation	212	33,3 [30,6; n. e.] 60 (28,3)	91	33,3 [16,8; n. e.] 25 (27,5)	0,89 [0,56; 1,46] 0,632
Diarrhö	212	n. e. [24,9; n. e.] 65 (30,7)	91	n. e. [17,1; n. e.] 24 (26,4)	1,06 [0,67; 1,74] 0,814
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)^{d, e}					
Dyspnoe	212	2,0 [1,9; 3,7] 146 (68,9)	91	5,5 [2,0; 11,1] 49 (53,8)	1,32 [0,96; 1,85] 0,104
Schmerzen (Brust)	212	33,1 [19,4; n. e.] 78 (36,8)	91	n. e. [7,3; n. e.] 32 (35,2)	0,95 [0,63; 1,46] 0,801
Schmerzen (Arm/Schulter)	212	17,6 [11,1; n. e.] 90 (42,5)	91	n. e. [7,4; n. e.] 30 (33,0)	1,09 [0,72; 1,68] 0,672
Schmerzen (andere)	212	17,0 [9,0; n. e.] 89 (42,0)	91	7,4 [5,6; 19,4] 44 (48,4)	0,73 [0,51; 1,07] 0,098
Husten	212	7,4 [5,6; 15,7] 107 (50,5)	91	7,4 [5,5; 13,8] 47 (51,6)	1,00 [0,70; 1,43] 0,946
Hämoptoe	212	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (13,2)	91	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (11,0)	0,95 [0,47; 2,09] 0,895
Alopezie	212	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (12,3)	91	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,4)	0,74 [0,39; 1,47] 0,399
Dysphagie	212	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (17,5)	91	n. e. [25,1; n. e.] 11 (12,1)	1,28 [0,67; 2,65] 0,479
Mundschmerzen	212	n. e. [25,1; n. e.] 62 (29,2)	91	n. e. [27,7; n. e.] 16 (17,6)	1,57 [0,92; 2,88] 0,118
periphere Neuropathie	212	17,7 [9,2; n. e.] 91 (42,9)	91	n. e. [7,4; n. e.] 32 (35,2)	1,22 [0,82; 1,86] 0,331

Endpunkt	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SD) <i>Änderung bis 12 Monate MW (SE)^f</i>	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SD) <i>Änderung bis 12 Monate MW (SE)^f</i>	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ^f <i>Hedges' g</i>
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
1. Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^{g, h}					
MWD	205	73,8 (16,2) 2,4 (0,8)	2. 7	75,6 (14,9) 3,0 (1,4)	3. -0,5 4. [-3,6; 2,5] 0,724
MID 7	212	13,4 [7,4; 22,0] 103 (48,6)	91	11,4 [5,7; n. e.] 37 (40,7)	1,13 [0,78; 1,68] 0,557
MID 10	212	16,6 [9,1; 27,9] 100 (47,2)	91	13,6 [6,1; n. e.] 35 (38,5)	1,18 [0,81; 1,77] 0,435

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)^{e, g}					
globaler Gesundheits- status	212	11,1 [9,2; 20,4] 103 (48,6)	91	n. e. [10,9; n. e.] 32 (35,2)	1,34 [0,91; 2,04] 0,157
körperliche Funktion	212	15,7 [9,2; 27,9] 97 (45,8)	91	21,8 [8,8; n. e.] 32 (35,2)	1,30 [0,88; 1,98] 0,204
Rollenfunktion	212	7,4 [4,6; 11,2] 114 (53,8)	91	9,2 [7,4; 22,1] 40 (44,0)	1,16 [0,81; 1,69] 0,432
emotionale Funktion	212	36,1 [27,9; 36,1] 71 (33,5)	91	22,1 [11,3; n. e.] 30 (33,0)	0,85 [0,55; 1,33] 0,453
kognitive Funktion	212	9,6 [5,6; 21,4] 106 (50,0)	91	16,8 [9,3; n. e.] 33 (36,3)	1,33 [0,91; 2,01] 0,169

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
soziale Funktion	212	27,6 [11,1; n. e.] 85 (40,1)	91	16,5 [9,2; n. e.] 31 (34,1)	1,21 [0,80; 1,87] 0,384

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 AD: n. b.
spezifische UEs					
5. Immunvermittelte UEs					
1. immunvermittelte SUEs	6. 13	7. n. e. [n. e.; n. e.] 8. 12 (5,6)	9. 0	10. n. e. [n. e.; n. e.] 11. 1 (1,1)	12. 4,90 13. [0,96; 89,23] 0,056
2. immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)	14. 13	15. n. e. [n. e.; n. e.] 16. 25 (11,7)	17. 0	18. n. e. [n. e.; n. e.] 19. 2 (2,2)	20. 4,86 21. [1,45; 30,21] 0,007 22. AD: n. b.

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
3. Pneumonitis (Pneumonitis + strahlenbedingte Pneumonitis) ⁱ	23.	24. k. A.	25.	26. k. A.	27. k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	213	28. 9,7 [6,5; n. e.] 29. 99 (46,5)	30. 0	31. n. e. [n. e.; n. e.] 32. 22 (24,4)	33. 1,95 34. [1,26; 3,18] 0,002 35. AD: n. b.
Herzerkrankungen (SOC, SUE)	213	36. n. e. [n. e.; n. e.] 37. 14 (6,6)	38. 0	39. n. e. [n. e.; n. e.] 40. 1 (1,1)	41. 5,33 42. [1,07; 96,62] 0,039 43. AD: n. b.
Schwindelgefühl (PT, UE)	213	44. n. e. [n. e.; n. e.] 45. 13 (6,1)	46. 0	47. n. e. [n. e.; n. e.] 48. 12 (13,3)	49. 0,40 50. [0,18; 0,89] 0,026 51. AD: n. b.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)	213	52. n. e. [n. e.; n. e.] 53. 73 (34,3)	54. 0	55. n. e. [n. e.; n. e.] 56. 14 (15,6)	57. 2,32 58. [1,35; 4,29] 0,002 59. AD: n. b.

a: Angabe der absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung
b: Analysepopulation FAS (ITT); Datenschnitt vom 22. März 2018; stratifizierter Log-Rank-Test. Angabe aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren
d: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention
e: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Zeit zwischen Randomisierung und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod); Full Analysis Set
f: MMRM-Auswertung mit Daten bis zu Woche 50
g: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention
h: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Veränderung des Scores um 10 bzw. 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (unter Zensierung des Ereignisses Tod); Full Analysis Set
i: Datenschnitt vom 22. März 2018; 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 nicht vor

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; 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; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

ca. 1 600 bis 1 800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi® (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	122.695,82 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	a	71 €	1	26	1.846 €
a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern					

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 20. Mai 2019
BANZ AT 20.05.2019 B2
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Durvalumab

Vom 4. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BANz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Durvalumab wie folgt ergänzt:

Durvalumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2018):

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Studie PACIFIC: multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Durvalumab + BSC vs. BSC; Teilpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 AD: n. b.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-69) und dem Addendum (A19-21) sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben ^b					
	212	23,9 [17,2; n. e.] 99 (46,7)	91	5,6 [3,6; 11,0] 66 (72,5)	0,44 [0,31; 0,63] < 0,0001 AD: 18,3 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^{d, e}					
Fatigue	212	5,6 [3,6; 11,2] 116 (54,7)	91	7,4 [3,7; 9,5] 50 (54,9)	0,92 [0,66; 1,30] 0,614
Übelkeit und Erbrechen	212	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (30,2)	91	n. e. [27,6; n. e.] 22 (24,2)	1,10 [0,68; 1,85] 0,700
Schmerz	212	9,2 [5,5; 11,4] 119 (56,1)	91	7,6 [3,7; 16,3] 44 (48,4)	0,99 [0,70; 1,43] 0,952
Dyspnoe	212	11,0 [5,5; 16,8] 104 (49,1)	91	11,1 [3,7; 33,4] 42 (46,2)	0,98 [0,68; 1,43] 0,898
Schlaflosigkeit	212	11,2 [9,2; 22,0] 104 (49,1)	91	11,1 [9,5; n. e.] 37 (40,7)	1,08 [0,74; 1,60] 0,686
Appetitminderung	212	32,9 [14,0; n. e.] 82 (38,7)	91	n. e. [33,4; n. e.] 22 (24,2)	1,56 [0,98; 2,60] 0,074
Obstipation	212	33,3 [30,6; n. e.] 60 (28,3)	91	33,3 [16,8; n. e.] 25 (27,5)	0,89 [0,56; 1,46] 0,632
Diarrhö	212	n. e. [24,9; n. e.] 65 (30,7)	91	n. e. [17,1; n. e.] 24 (26,4)	1,06 [0,67; 1,74] 0,814
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) ^{d, e}					
Dyspnoe	212	2,0 [1,9; 3,7] 146 (68,9)	91	5,5 [2,0; 11,1] 49 (53,8)	1,32 [0,96; 1,85] 0,104
Schmerzen (Brust)	212	33,1 [19,4; n. e.] 78 (36,8)	91	n. e. [7,3; n. e.] 32 (35,2)	0,95 [0,63; 1,46] 0,801
Schmerzen (Arm/Schulter)	212	17,6 [11,1; n. e.] 90 (42,5)	91	n. e. [7,4; n. e.] 30 (33,0)	1,09 [0,72; 1,68] 0,672
Schmerzen (andere)	212	17,0 [9,0; n. e.] 89 (42,0)	91	7,4 [5,6; 19,4] 44 (48,4)	0,73 [0,51; 1,07] 0,098
Husten	212	7,4 [5,6; 15,7] 107 (50,5)	91	7,4 [5,5; 13,8] 47 (51,6)	1,00 [0,70; 1,43] 0,946



Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Hämoptoe	212	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (13,2)	91	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (11,0)	0,95 [0,47; 2,09] 0,895
Alopezie	212	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (12,3)	91	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,4)	0,74 [0,39; 1,47] 0,399
Dysphagie	212	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (17,5)	91	n. e. [25,1; n. e.] 11 (12,1)	1,28 [0,67; 2,65] 0,479
Mundschmerzen	212	n. e. [25,1; n. e.] 62 (29,2)	91	n. e. [27,7; n. e.] 16 (17,6)	1,57 [0,92; 2,88] 0,118
periphere Neuropathie	212	17,7 [9,2; n. e.] 91 (42,9)	91	n. e. [7,4; n. e.] 32 (35,2)	1,22 [0,82; 1,86] 0,331

Endpunkt	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SD) Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^f	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SD) Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^f	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges'g
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^{g, h}

MWD	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
MID 7	212	13,4 [7,4; 22,0] 103 (48,6)	91	11,4 [5,7; n. e.] 37 (40,7)	1,13 [0,78; 1,68] 0,557
MID 10	212	16,6 [9,1; 27,9] 100 (47,2)	91	13,6 [6,1; n. e.] 35 (38,5)	1,18 [0,81; 1,77] 0,435

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)^{g, 9}

globaler Gesundheitsstatus	212	11,1 [9,2; 20,4] 103 (48,6)	91	n. e. [10,9; n. e.] 32 (35,2)	1,34 [0,91; 2,04] 0,157
körperliche Funktion	212	15,7 [9,2; 27,9] 97 (45,8)	91	21,8 [8,8; n. e.] 32 (35,2)	1,30 [0,88; 1,98] 0,204



Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rollenfunktion	212	7,4 [4,6; 11,2] 114 (53,8)	91	9,2 [7,4; 22,1] 40 (44,0)	1,16 [0,81; 1,69] 0,432
emotionale Funktion	212	36,1 [27,9; 36,1] 71 (33,5)	91	22,1 [11,3; n. e.] 30 (33,0)	0,85 [0,55; 1,33] 0,453
kognitive Funktion	212	9,6 [5,6; 21,4] 106 (50,0)	91	16,8 [9,3; n. e.] 33 (36,3)	1,33 [0,91; 2,01] 0,169
soziale Funktion	212	27,6 [11,1; n. e.] 85 (40,1)	91	16,5 [9,2; n. e.] 31 (34,1)	1,21 [0,80; 1,87] 0,384
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 AD: n. b.
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 AD: n. b.
Pneumonitis (Pneumonitis + strahlenbedingte Pneumonitis) ⁱ		k. A.		k. A.	k. A.
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 AD: n. b.



Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 AD: n. b.
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 AD: n. b.
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 AD: n. b.

- a: Angabe der absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung
- b: Analysepopulation FAS (ITT); Datenschnitt vom 22. März 2018; stratifizierter Log-Rank-Test. Angabe aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren
- d: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention
- e: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Zeit zwischen Randomisierung und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung unter Zensurierung des Ereignisses Tod); Full Analysis Set
- f: MMRM-Auswertung mit Daten bis zu Woche 50
- g: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention
- h: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Veränderung des Scores um 10 bzw. 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (unter Zensurierung des Ereignisses Tod); Full Analysis Set
- i: Datenschnitt vom 22. März 2018; 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 nicht vor

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; 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; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

ca. 1 600 bis 1 800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi[®] (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Durvalumab	122 695,82 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
----------------------	--------------------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	a	71 €	1	26	1 846 €

a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Oktober 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. März 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402)

- [Modul 1 \(799,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2686/2018-10-15_Modul1_Durvalumab.pdf)
- [Modul 2 \(941,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2687/2018-10-15_Modul2_Durvalumab.pdf)
- [Modul 3 \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2688/2018-10-15_Modul3A_Durvalumab.pdf)
- [Modul 4 \(8,8 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2689/2018-10-15_Modul4A_Durvalumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,0 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/405/>

15.01.2019

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi®)

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab zur Monotherapie für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumor eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorzellen aufweist und deren Erkrankung nach Platin-basierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, ist:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: August 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(986,8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2690/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab-D-402.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2690/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab-D-402.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2019
- Mündliche Anhörung: 25.02.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 18.02.2019 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der

pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Durvalumab%20-%202018-10-15-D-402>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Durvalumab - 2018-10-15-D-402). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.02.2019 um 11.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Durvalumab
--

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	05.02.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	17.01.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG	04.02.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	04.02.2019
Roche Pharma AG	05.02.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	05.02.2019
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	05.02.2019
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Buschmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ebsen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Büchner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bergner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Reim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG						
Dauber, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ebner, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kiessling, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Horn, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Hieke-Schulz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Köhler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie						
Huber, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Eberhardt, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.						
Grohé, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 15.01.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) Stellung. Zusammenfassung der Stellungnahme Durvalumab ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Es handelt sich hierbei um eine klar definierte, potentiell kurative Therapiesituation des NSCLC, in der bisher keine Therapiealternative zur Verfügung steht. Durvalumab verringert im Vergleich zu Best-Supportive-Care (BSC) das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 46% (Hazard Ratio, HR [95%-Konfidenzintervall, KI]: 0,54 [0,35;0,81]; $p=0,0034$). Neben dieser bisher nicht erreichten, erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht Durvalumab ein deutliches Hinauszögern der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Fernmetastasen. Die deutlich verbesserte Prognose ging dabei, trotz vermehrt registrierter unerwünschter Ereignisse (UE), nicht zu Lasten patientenberichteter Endpunkte (Symptombelastung, Gesundheitszustand, Lebensqualität).	Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der bisher unerreichte Effekt im Gesamtüberleben überträgt sich insgesamt in einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab. Diese zum IQWiG abweichende Position wird im Folgenden durch weitere Auswertungen, Analysen und Details zur Studie bekräftigt. <u>Einordnung unerwünschter Ereignisse in der vorliegenden Therapiesituation</u> Durvalumab als immunonkologischer Wirkstoff besitzt spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen, die besonders bei einem statistischen Vergleich gegenüber einem inaktiven Komparator wie BSC auch signifikant häufiger auftreten (Abbruch, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [SUE] und Grad 3 oder 4). Besonders relevant in der Behandlungssituation nach Strahlentherapie sind hier Pneumonitiden zu betrachten. Fasst man hierzu Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis (wie vom IQWiG gefordert) für die Kategorie schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, zusammen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab und BSC. Zudem sind die Lebensqualität und spezifische Symptombelastung über den relevanten Therapiezeitraum nicht unterschiedlich zu BSC, sodass eine überlagerte negative Beeinträchtigung der Patienten durch die Nebenwirkungen von Durvalumab ausgeschlossen werden kann. Stellt man dies nun den klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Verlängerungen der progressionsfreien Zeit, der Zeit bis zur Folgetherapie, der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen sowie der signifikanten Verbesserung der objektiven Ansprechrates, die in einem statistisch signifikanten und bisher nicht erreichten	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtüberlebensvorteil münden, gegenüber, ist insgesamt eine Minderung des Zusatznutzens nicht angezeigt. <u>Gesicherte Diagnosestellung Stadium III</u> Für 99,3% (Durvalumab: 99,5%; BSC: 98,9%) der Patienten lag ein M0-Status vor und damit keine Fernmetastasierung. Die Stadieneinteilung basierte auf den international gültigen Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Kategorien, die unter anderem anhand bildgebender Verfahren bestimmt werden. Ein Fehleinschluss von Patienten mit einem Stadium IV kann daher ausgeschlossen werden. <u>Leitlinienkonforme Gesamtstrahlendosis der Vorbehandlung</u> 85% der Patienten in der PACIFIC-Studie erhielten eine Gesamtstrahlendosis von 60 – 66 Gy und waren demzufolge gemäß der deutschen S3-Leitlinie behandelt. Die Studienergebnisse sind somit vollumfänglich und valide zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 8ff	Gesicherte Diagnosestellung Stadium III <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „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.“ <u>Anmerkung:</u> Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der PACIFIC-Studie mussten die Patienten eine histologisch oder zytologisch dokumentierte, lokal fortgeschrittene, inoperable NSCLC-Erkrankung des Stadiums III gemäß der 7. Auflage des International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Manual in Thoracic Oncology aufweisen [1]. Die klinische Einteilung des Tumors in die TNM-Kategorien ist für die	Unsicherheiten verbleiben dahingehend, dass im Rahmen der PACIFIC-Studie nach histologischem oder zytologischem Staging entgegen den Empfehlungen aktueller Leitlinien eine bildgebende Untersuchung auf extrathorakale/extraabdominelle Metastasen nicht zwingend erforderlich war (z.B. MRT des Schädels, Skelettszintigraphie). Es kann dadurch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten im Stadium IV nach IASCL mit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieentscheidung unerlässlich. Die Einteilung in TNM-Kategorien basiert auf Erkenntnissen aus körperlichen Untersuchungen, Bildgebung, Endoskopie sowie chirurgischen Untersuchungen [2]. Zudem ist die Verwendung bildgebender Verfahren zum Tumor Staging international durch Leitlinien einheitlich und klar definiert: • S3-Leitlinie [3]: Empfehlung, im Stadium III auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels bildgebender Verfahren vorzunehmen. • Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO; frühes und lokal fortgeschrittenes NSCLC) [4]: Sieht zur Diagnose und Einteilung in die Stadien I-III eine Bildgebung mittels Röntgen, Computertomografie (CT) und Positronen-Emissions-Tomografie [PET]-CT des Thorax sowie einer Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns als zwingend erforderlich an. Optional kann zudem eine Skelettszintigrafie sowie ein kontrastmittelverstärktes CT des Gehirns gemacht werden. • NCCN-Leitlinie (National Comprehensive Cancer Network)	Fernmetastasen eingeschlossen wurden. Für metastasierte Patienten stehen weitere wirksame und zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit symptomatischen Metastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zur Abklärung auch im Rahmen der PACIFIC-Studie einer entsprechenden bildgebenden Diagnostik zugeführt worden wären. Somit könnten Patienten mit neurologisch unauffälligen Hirnmetastasen und Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen außerhalb des Thorax-, bzw. Abdominalbereichs eingeschlossen worden sein. Auch unter Berücksichtigung der Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird der potenzielle Anteil an fernmetastasierten Studienpatienten jedoch als gering eingeschätzt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[5]: Initiale Diagnostik umfasst auch ein CT des Thorax und des Oberbauchs, einschließlich der Nebennieren. Handelt es sich um ein NSCLC im Stadium III, werden zur Bestimmung der Tumorausdehnung und der Operabilität als weitere bildgebende Maßnahmen ein MRT (mit Kontrastmittel) des Gehirns, der Wirbelsäule und des Thoraxeinlasses sowie ein Fluordesoxyglukose [FDG] PET/CT (Messung von Schädelbasis bis zu den Knien oder Ganzkörper) notwendig. Insbesondere die Bestimmung der für das NSCLC im Stadium III vorgesehenen Kategorie „M0“ (keine Metastasen) wird somit bildgebend gesichert. In der PACIFIC-Studie wurden neben Informationen zur Stadieneinteilung die TNM-Kategorien erfasst. Mit Ausnahme eines Patienten mit M1b-Status sowie einem Patienten mit fehlender Stadieneinteilung hatten alle Patienten der PD-L1-Population³ einen M0-Status und damit ein NSCLC im Stadium III [6].	

³ Teilpopulation mit Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 99,3% aller Patienten in der PACIFIC-Studie befanden sich im Stadium III, sodass sich hierdurch keine Limitationen in Bezug auf die Ergebnissicherheit ergeben.	
S. 5, Z. 18ff S. 19, Z 6ff	Leitlinienkonforme Gesamtstrahlendosis der Vorbehandlung <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„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 [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. [...] Es liegen keine Daten dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie PACIFIC mit einer Gesamtdosis unter 60 Gy bestrahlt wurden.“</i> <u>Anmerkung:</u> In der PACIFIC-Studie war als Einschlusskriterium eine Gesamtstrahlendosis von 60 Gy±10% (54 Gy - 66 Gy) vorgesehen	Die Gesamtstrahlendosis der Radiotherapie sollte gemäß der Einschlusskriterien 60 Gy ± 10 % betragen, was als hinreichende Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland gewertet wird.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	(Revised Clinical Study Protocol 02, 27.02.2015; [1]). Eine zusätzliche Aufstellung der Patienten nach Gesamtstrahlendosis (<60 Gy / 60-66 Gy / >66 Gy) ist Tabelle 1 zu entnehmen [6]. Tabelle 1: Gesamtstrahlendosis (Gy) der vorangegangenen Radiochemotherapie (FAS, PD-L1 ≥1%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>PD-L1-Population Gesamtstrahlendosis</th><th>Durvalumab (N=212) n (%)</th><th>BSC (N=91) n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><60 Gy</td><td>15 (7,1)</td><td>9 (9,9)</td></tr> <tr> <td>60-66 Gy</td><td>180 (84,9)</td><td>77 (84,6)</td></tr> <tr> <td>>66 Gy</td><td>17 (8,0)</td><td>5 (5,5)</td></tr> </tbody> </table> PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% BSC: Best-Supportive-Care; FAS: Full Analysis Set; Gy: Gray; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Quelle: AstraZeneca Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population) [6]	PD-L1-Population Gesamtstrahlendosis	Durvalumab (N=212) n (%)	BSC (N=91) n (%)	<60 Gy	15 (7,1)	9 (9,9)	60-66 Gy	180 (84,9)	77 (84,6)	>66 Gy	17 (8,0)	5 (5,5)	
PD-L1-Population Gesamtstrahlendosis	Durvalumab (N=212) n (%)	BSC (N=91) n (%)												
<60 Gy	15 (7,1)	9 (9,9)												
60-66 Gy	180 (84,9)	77 (84,6)												
>66 Gy	17 (8,0)	5 (5,5)												

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Etwa 85% aller Patienten in der PACIFIC-Studie erhielten die von der deutschen S3-Leitlinie empfohlene Gesamtstrahlendosis von 60-66 Gy, sodass sich hierdurch keine Limitationen in Bezug auf die Ergebnissicherheit ergeben.	
S. 4, Z. 29ff S. 5, Z. 30ff S. 16, Z. 22ff S. 26, Z. 2ff	Folgebehandlung <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>I. Das IQWiG merkt an, dass die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen „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“ wurden. Daher liegen aus Sicht des IQWiG „nur unvollständige Informationen dazu vor, ob bzw. welche patientenrelevanten Ereignisse unter der Gabe der jeweiligen Folgebehandlungen aufgetreten sind.“</i> Somit ergibt sich laut IQWiG aufgrund der „in der Studie PACIFIC ergebenden Unsicherheiten, insbesondere in Bezug auf die	Die gewählte Dauer der Nachbeobachtung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet des Weiteren nicht ausreichend um systematische Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte unter der Folgebehandlung auszuschließen, was insbesondere im Hinblick darauf von Bedeutung ist, dass sich die Folgetherapie in beiden Armen relevant unterscheiden. So wurden im Interventionsarm 22,2 % der Patienten mit einer Immuntherapie weiterbehandelt, im Vergleichsarm 44,0 % der Patienten. Mindestens eine Folgetherapie an sich erhielten 78,6 %, bzw. 87,7 % der Patienten. Für den deutschen Versorgungskontext kann davon ausgegangen werden, dass gegenwärtig ein höherer Anteil

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> <i>Folgetherapien“ eine reduzierte Aussagesicherheit. Weshalb vom IQWiG „auf Basis der in der Studie PACIFIC gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</i> <u>Anmerkung:</u> Die Beobachtungsdauer patientenrelevanter Ereignisse in der PACIFIC-Studie entspricht dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien, die darauf ausgelegt sind, unerwünschte Nebenwirkungen der Studienmedikation und deren Einfluss auf Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Jedoch sollen nicht primär die Effekte der weiteren Folgetherapien dokumentiert werden, speziell, wenn sie eine andere Indikation wie das Stadium IV betreffen. Zur detaillierten Betrachtung werden mit der Stellungnahme zusätzliche Informationen mit Angaben zur eingesetzten krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Absetzen der Studienmedikation in den beiden Behandlungsarmen vorgelegt (siehe Anhang, Tabelle 3). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vom IQWiG genannten Unsicherheiten in Bezug auf die	an Patienten, als dies im Rahmen der Studie der Fall war, zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung mit einer gegen PD-(L)1-gerichteten Therapie behandelt worden wäre. Unklar ist in diesem Zusammenhang zudem, ob an allen Studienzentren hinreichend gleiche Therapieoptionen für die Folgetherapien zur Verfügung standen, insbesondere hinsichtlich der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folgetherapien stellen keine Limitationen der PACIFIC-Studie dar und wirken sich nicht auf die Ergebnissicherheit aus.	
S. 7, Z. 25ff S. 34, Z. 1ff	Unerwünschte Ereignisse - Pneumonitis <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „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.“ <u>Anmerkung:</u> AstraZeneca stimmt dem IQWiG zu, dass das klinische Erscheinungsbild einer Pneumonitis und einer strahlenbedingten Pneumonitis oftmals sehr ähnlich und eine Unterscheidung beider	Bezüglich der immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Der pU legte zwar eine Verteilung der Ereignisse auf CTCAE-Grade 1 -5 für die beiden PTs

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> deshalb schwierig ist. Mit der Stellungnahme werden zusätzliche Analysen eingereicht, in der beide Ereignisse zusammen betrachtet werden (siehe Anhang, Tabelle 4). Für die gemeinsame Betrachtung der Preferred Terms (PTs) Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis zeigt sich für die Kategorie unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Durvalumab und BSC (HR [95%-KI]: 1,63 [0,82;3,62]; p=0,1694). Auch in den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,25 [0,37,5,62]; 0,7368), unerwünschte Ereignisse vom CTCAE (Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse) Grad 3 oder 4 (HR [95%-KI]: 1,62 [0,41,10,73]; 0,5234) und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (HR [95%-KI]: 0,42 [0,02;10,49]; 0,5405) zeigt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der PTs Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [6]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die nachgereichte Analyse zur gemeinsamen Betrachtung der PTs Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen BSC und	strahlenbedingte Pneumonitis und Pneumonitis vor. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde jedoch nicht vorgelegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durvalumab besteht. Daher ergeben sich hier keine Auswirkungen auf das Ausmaß des Zusatznutzens.	
S. 61, Z. 27ff	Einfluss unerwünschter Ereignisse auf das Ausmaß des Zusatznutzens <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„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.“</i> <u>Anmerkung:</u> AstraZeneca bewertet die Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen anders als das IQWiG. Bei dem in der PACIFIC-Studie vorliegenden Vergleich der biologisch aktiven Substanz Durvalumab mit dem inaktiven Komparator BSC führen die Nachteile in den Sicherheitsendpunkten insgesamt weder zu schlechteren Ergebnissen in Symptomatik und Gesundheitszustand noch zu einer reduzierten Lebensqualität. Die Ergebnisse der	Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zuungunsten von Durvalumab vor. In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegt. Somit wird für Durvalumab unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheitsendpunkte sollten auch in enger Zusammenschau mit diesen bewertet werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Einordnung der unerwünschten Ereignisse kann in Gesamtschau nur unter Berücksichtigung der unveränderten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgen. Keine Herabstufung des in den anderen Endpunkten, insbesondere im Gesamtüberleben, gezeigten Zusatznutzens.	therapierelevanten Nutzens vor.
S. 47, Z. 32ff	Information zur Krankheitsdauer und Zeit vom Ende der Radiochemotherapie bis Beginn der Studienbehandlung <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „Eine Angabe zur Krankheitsdauer und zur (medianen / mittleren) Zeit von Ende der Radiochemotherapie und Beginn der Studienbehandlung wäre wünschenswert.“ <u>Anmerkung:</u> Die Auswertungen der Krankheitsdauer und der Zeit von dem Ende	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Radiochemotherapie bis zum Start der Studienbehandlung liegen nun vor. Die mittlere Krankheitsdauer lag unter Durvalumab bei 4,20 Monaten und unter BSC bei 6,28 Monaten (mediane Krankheitsdauer: Durvalumab: 3,53 Monate, BSC: 3,45 Monate). Die mittlere Zeit von dem Ende der Radiochemotherapie bis zum Start der Studienbehandlung lag im Durvalumab-Arm bei 23,9 Tagen und im BSC-Arm bei 24,0 Tagen (mediane Zeit: Durvalumab: 21,0 Tage, BSC: 21,0 Tage) [6]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung	
S. 37, Z. 13ff	Unerwünschte Ereignisse – Bestimmung der Kategorie <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „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	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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.“</i> <u>Anmerkung:</u> Die im Dossier dargestellten Auswertungen zur Verteilung der Ereignisse umfasst die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4 sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen. Allgemein gelten unerwünschte Ereignisse vom Grad 1 und 2 als nicht schwer, unerwünschte Ereignisse ab Grad 3 als schwer, wobei unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 Ereignisse sind, die zum Tod führen. Folglich wird durch die im Dossier präsentierten Kategorien bereits die Einteilung in schwerwiegend/nicht schwerwiegend bzw. schwer/nicht schwer möglich. Überdies ist, gemäß aktuell gültiger Dossievorlage, eine Darstellung aller Systemorganklassen (SOC) /PT nach Schweregrad nicht erforderlich. Um die Anmerkungen des	Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hatte im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis. (96,2 % vs. 92,2%). Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wie auch der schweren unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad 3/4, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Interventionsarm brachen 16,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 5,6 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant unterschiedlich, zuungunsten von Durvalumab (HR: 2,93 [95%-KI: 1,26; 8,54]; p-Wert 0,010). Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich substanzklassen-charakteristisch Nachteile hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs mit CTCAE Grad 3/4 (HR: 4,86; [95%-KI: 1,45; 30,21]; p-Wert 0,007). Bezüglich der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG dennoch zu berücksichtigen, wird im Folgenden eine Auswertung zur Verteilung der vom IQWiG genannten Ereignisse auf die CTCAE Grade 1-5 dargestellt (siehe Anhang, Tabelle 5). Für den PT Schwindelgefühl waren alle Ereignisse vom Grad 1 bis 2. Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes war der Großteil der Ereignisse vom Grad 1 bis 2 (98% im Durvalumab-Arm vs. 100% im BSC-Arm). In der SOC Verletzung, Vergiftung, durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten ebenfalls überwiegend Ereignisse vom Grad 1 bis 2 auf (93,2% im Durvalumab-Arm vs. 85,7% im BSC-Arm) [6]. Hinsichtlich der Abbrüche aufgrund UE merkt das IQWiG an, dass 15 der 36 Therapieabbrüche im Durvalumab-Arm auf Pneumonitis oder strahlenbedingte Pneumonitis zurückzuführen sind. Bei der Betrachtung der UE zeigt sich jedoch, dass die auftretenden Ereignisse von Pneumonitis ebenfalls größtenteils vom CTCAE Grad 1 bis 2 waren (76,9% im Durvalumab-Arm vs. 83,3% im BSC-Arm); dies gilt ebenfalls für die strahlenbedingten Pneumonitis-Ereignisse (89,4% im Durvalumab-Arm vs. 80% im BSC-Arm) [6]. Damit war ein Großteil der oben genannten Ereignisse von milder oder moderater Ausprägung.	immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde nicht vorgelegt. Nachteile für Durvalumab zeigten sich des Weiteren bei den SOCs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (alle UEs: HR: 1,95; [95%-KI: 1,26; 3,18]; p-Wert 0,002), Herzerkrankungen (SUEs: HR: 5,33; [95%-KI: 1,07; 96,62]; p-Wert 0,039), sowie auf Ebene der PTs beim Schwindelgefühl (UEs: HR: 0,40; [95%-KI: 0,18; 0,89]; p-Wert 0,026) und beim PT Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs: HR: 2,32; [95%-KI: 1,35; 4,29]; p-Wert 0,002).

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung. AstraZeneca stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass die genannten Endpunkte in die Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen einzuordnen sind.	
S. 57, Z. 8ff	Immunvermittelte UE <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„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 [...]. 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.</i> <i>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</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>abgebildet werden.“</i> <u>Anmerkung:</u> In der PACIFIC-Studie wurden AESI bzw. UESI (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) als Ereignisse mit einem potenziell entzündlichen oder immunvermittelten Mechanismus als Folge des Wirkmechanismus von Durvalumab definiert, die eine häufigere Überwachung und/oder Interventionen wie Kortikosteroide, Immunsuppressiva und/oder endokrine Therapie erfordern können. Um die UESI vollständig zu charakterisieren, hat sich AstraZeneca dafür entschieden, die UESI zu überprüfen und darüber hinaus bestätigte immunvermittelte UE (imUE) zu berichten. Im Rahmen von Zulassungsverfahren von Checkpoint-Inhibitoren wurde von den Behörden folgende Definition von imUE unterstützt: • Ein vermutetes imUE ist ein UESI, das den Einsatz von systemischen Steroiden (unabhängig von der Dosis) oder anderen Immunsuppressiva und/oder einer endokrinen Therapie für spezifische endokrine Ereignisse erfordert. • Ein bestätigtes imUE ist definiert als ein vermutetes imUE,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das nach medizinischer Überprüfung mit einem immunvermittelten Mechanismus übereinstimmt und bei dem es keine eindeutige alternative Ätiologie gibt. Dieser Definition folgend, wurden alle UESI, die mit systemischen Steroiden oder anderen Immunsuppressiva (bzw. bei endokrinen UESI mit endokriner Therapie) behandelt wurden, als mutmaßliches imUE eingestuft, wobei das UESI Pneumonitis unabhängig von der Therapie immer als mutmaßliches imUE galt. In einem zweiten Schritt wurde jedes mutmaßliche imUE von einem Arzt und einem medizinischen Wissenschaftler beurteilt. Sobald es keine klare alternative Ätiologie gab, wurde das unerwünschte Ereignis als immunvermittelt eingestuft. Falls das unerwünschte Ereignis nicht als immunvermittelt eingestuft wurde, musste dies schriftlich begründet werden. Der Prozess zur Charakterisierung von imUE wird detailliert in einem Appendix zum klinischen Studienbericht der PACIFIC Studie beschrieben („Immune-mediated Adverse Events (imAE) Characterization Charter“; Edition 3.0, 15.03.2017; Anhang 12.1.9; [7]). Dieser wurde entsprechend den Anforderungen in Modul 5 abgelegt (M4A_PACIFIC_12-1-9_stat-meth-and-an.pdf). Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeits-/anaphylaktische	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Reaktionen wurden zwar als UESI eingestuft, aber nicht im Rahmen dieser Charta überprüft, da diese Risiken bei monoklonalen Antikörpern unabhängig von ihrem Wirkmechanismus häufig auftreten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier hinterlegten und von den Zulassungsbehörden unterstützten Kriterien sind zur Selektion der bestätigten immunvermittelten Nebenwirkungen geeignet und sollten zur Bewertung dieser Subkategorie herangezogen werden.	
S. 49, Z. 26ff S. 53, Z. 25ff S. 54, Z. 3ff S. 54, Z. 23ff	Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> Das IQWiG zieht in seiner Bewertung die Auswertung der mittleren Veränderung der Scores heran. Dies wird wie folgt begründet: „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	Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten liegen Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten vor. Zu späteren Auswertungszeitpunkten sind die Rücklaufquoten zu gering. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> <i>Ereignis Tod ein. Dies ist nicht sachgerecht, da es keine Daten dazu gibt, wie viele Ereignisse aufgrund von Tod in die Auswertungen eingehen.“</i> <i>„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.“</i> <i>Zudem merkt das IQWiG an, dass sich die vorgelegten Auswertungen mittels MMRM „auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt im Zeitraum bis 12 Monate nach Randomisierung“ beziehen. „Diese zeitliche Beschränkung wird in der vorliegenden Datensituation als adäquat eingeschätzt, da im weiteren Zeitverlauf die Rücklaufquote stark abnimmt.“</i> <u>Anmerkung:</u> Im Nutzendossier wurden Symptomatik und Gesundheitszustand	vor. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant. Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität primär als Zeit bis zur Verschlechterung ausgewertet. Diese Analysen waren operationalisiert als Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des gemessenen Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline oder Zeit bis zum Tod, falls zuvor keine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte eintrat. Das IQWiG kritisiert die Verwendung des Ereignisses Tod, da dieses bereits in der Analyse zum Gesamtüberleben betrachtet wurde. Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist AstraZeneca der Ansicht, dass die verwendete Operationalisierung belastbare und bewertungsrelevante Ergebnisse liefert. Der im Nutzendossier verwendeten Operationalisierung liegt die Annahme zugrunde, den Tod als die deutlichste Verschlechterung der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzustufen und ihn daher als relevantes Ereignis in diese Analysen einzubeziehen. Ungeachtet der genannten Gründe stellt AstraZeneca im Folgenden Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod dar, um der IQWiG-Bewertung Rechnung zu tragen sowie um eine gemeinsame Betrachtung mit der bereits im Dossier dargestellten Verbesserungsrate zu ermöglichen (zur Operationalisierung siehe Anhang, Tabelle 6). Eine Rücklaufquote von mindestens 80% lag für alle drei	bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen unter Zensierung des Ereignisses Tod. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragebögen während des ersten Studienjahres, also bis einschließlich Woche 48, vor. Im weiteren Verlauf nahmen die Rücklaufquoten in beiden Armen ab. Um den Einfluss des Anteils an fehlenden Werten zu untersuchen, werden für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand im Rahmen dieser Stellungnahme zusätzlich Sensitivitätsanalysen der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung bis einschließlich Woche 48 vorgelegt. <u>Symptomatik und Gesundheitszustand</u> Für die Fragebögen EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (30-item Core Quality of Life Questionnaire) und EORTC QLQ-LC13 (Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13) zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod um mindestens 10 Punkte. Auch für die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index) zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereignisses Tod kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl bei Verwendung einer minimalen klinisch relevanten Veränderung (MID) von 7 Punkten als auch bei Verwendung einer MID von 10 Punkten (siehe Anhang, Tabelle 7). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse: Es zeigten sich bis einschließlich Woche 48 für keinen der Fragebögen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang, Tabelle 7). Die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptome des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 und der VAS des EQ-5D-5L werden der Stellungnahme beigefügt [6]. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod (siehe Anhang, Tabelle 8). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse: Es zeigten sich bis einschließlich Woche 48 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(siehe Anhang, Tabelle 8). Die Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Stellungnahme beigefügt [6]. Zusammenfassend betrachtet zeigen die Ergebnisse der post-hoc definierten Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede bei patientenberichteten Symptomen, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu BSC vorliegen. Daher wird weiterhin für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod ermöglicht nun, nach Einschätzung des IQWiG, ebenfalls eine Interpretation der im Dossier dargestellten Ergebnisse der Verbesserungsrate. Es zeigten sich in der Verbesserungsrate für die Einzelsymptome Appetitverlust und Diarrhö (EORTC QLQ-C30) sowie Haarausfall und Hämoptyse (EORTC QLQ-LC13) statistisch signifikante Unterschiede zwischen	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Behandlungen zugunsten von Durvalumab. Bei kombinierter Betrachtung der aktualisierten Analyse unter Zensierung des Ereignisses Tod und der Verbesserungsrate zeigten sich in der Symptomatik folglich neben weitestgehend vergleichbaren Ergebnissen zwischen den Behandlungsarmen Vorteile von Durvalumab gegenüber BSC. Dennoch sieht AstraZeneca die im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Operationalisierung der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung mit Tod als deutlichste Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiterhin als vorrangig bewertungsrelevant. Folglich ergibt sich für die Symptomatik aufgrund der deutlichen Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“ ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Durvalumab gegenüber BSC. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung der im SAP präspezifizierten Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung inklusive Tod zur Bewertung der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowie zur Ableitung eines Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber BSC.	
S. 65, Z. 31ff S. 66, Z. 32ff	Größe der Zielpopulation <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> „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.“ „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	Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, unter Berücksichtigung der Ergänzungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Der pharmazeutische Unternehmer geht bei seiner Herleitung von der Anzahl aller neu aufgetretenen Lungenkarzinome aus. Im Stellungnahmeverfahren wird diese Gesamtheit berechtigterweise um Patienten ergänzt, die zuvor in einem niedrigeren Stadium diagnostiziert wurden und dann in Stadium III progredierten. Des Weiteren identifiziert er aus geeigneten Quellen die Gesamtzahl an Patienten im Stadium III und grenzt diese auf Grundlage einer hinreichenden Datenbasis auf inoperable Patienten und schließlich Patienten mit nicht-kleinzelliger Histologie ein. Unter Zuhilfenahme von Daten aus dem Jahresbericht der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	<i>diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren und nach einer erhaltenen Radiochemotherapie keinen Progress erlitten, nicht berücksichtigt wurden.“</i> <u>Anmerkung:</u> AstraZeneca stimmt dem IQWiG grundsätzlich zu, dass auch Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progredieren, die Größe der Zielpopulation beeinflussen können. Daher werden die entsprechenden Schritte der Herleitung der Zielpopulation neu berechnet [8]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Modul 3, Abschnitt 3.2.4, Anzahl der Patienten in der Zielpopulation Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <table border="1" data-bbox="280 1225 1160 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 1225 533 1396">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th><th data-bbox="533 1225 840 1396">Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</th><th data-bbox="840 1225 1160 1396">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</th></tr> </thead> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG bestimmt der pharmazeutische Unternehmer nachfolgend den Anteil der Patienten, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden. Belegt durch Einzelpublikationen wird im Anschluss der Anteil der Patienten ohne Progress nach Radiochemotherapie und folgend der Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression in mehr als $\geq 1\%$ der Tumorzellen ermittelt, bevor die Gesamtpopulation auf GKV-Patienten eingegrenzt wird. Das Vorgehen zur Ermittlung der bewertungsgegenständlichen Patientenpopulation wird grundsätzlich als plausibel eingeschätzt, ist aufgrund der teilweise eingeschränkten Datenbasis jedoch mit Unsicherheiten behaftet.
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="280 528 1155 620"> <tr> <td data-bbox="280 528 535 576">Durvalumab</td><td data-bbox="535 528 837 576">1.791-2.017</td><td data-bbox="837 528 1155 576">1.564-1.761</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 576 1155 620">GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</td></tr> </table> Herleitung der Zielpopulation <u>2a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Neudiagnosen)</u> [unverändert zur Darstellung im Dossier] <u>2b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Entwicklung eines lokalen Rezidivs nach Erstdiagnose im Stadium I oder II)</u> Für Deutschland liegen zum Anteil dieser Patienten (Progression aus Stadium I und II) keine aussagekräftigen Daten vor, daher wird, ähnlich wie bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/; https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/339/), auf die italienische Populations-Studie EAGLE zurückgegriffen [9]. Diese Studie schloss 84,8% aller Patienten ein, die zwischen April 2002 und Februar 2005 im Untersuchungsgebiet mit Lungenkrebs diagnostiziert wurden, und erfasste unter anderem Daten zu	Durvalumab	1.791-2.017	1.564-1.761	GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			
Durvalumab	1.791-2.017	1.564-1.761						
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tumorcharakteristika, Tumorstadium (7. Auflage der TNM-Klassifikation) und Rezidiven. Diese Publikation wird verwendet, um abzuschätzen, wie viele Patienten nach Erstdiagnose in einem früheren Stadium (I oder II) im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium (III) progredieren. Dabei ergeben sich folgende Unsicherheiten: • Die Daten wurden regional in Italien erhoben. • Für die Stadien IA-IIIB liegen nur Daten für tumorresezierte Patienten, nicht jedoch für nicht operierte Patienten vor. • Die Publikation unterscheidet zwischen lokalen Rezidiven und Fernmetastasen. Es liegen bei den lokalen Rezidiven jedoch keine Angaben zum Re-Staging nach Progression vor, so dass in die Berechnung nicht nur Stadium III, sondern auch frühere Stadien einbezogen werden. In der EAGLE-Studie hatten von 356 tumorresezierten Patienten im Stadium I innerhalb der Nachbeobachtungszeit 31 Patienten ein lokales Rezidiv (8,7%); im Stadium II waren es 33 von 224 Patienten (14,7%). Diese Anteile werden als Annäherung an die tatsächlichen Anteile der Patienten verwendet, die nach Erstdiagnose im Stadium I bzw. II in ein lokal fortgeschrittenes	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stadium progredieren. Der Anteil an Patienten mit einer Erstdiagnose in frühen Stadien beträgt 18,2% (Stadium I) bzw. 9,0% (Stadium II) ([8, 10, 11]; vgl. auch Modul 3, Herleitungsschritt 2). Daraus ergibt sich zusammen mit den Daten aus der EAGLE-Studie ein Anteil an Patienten, die nach einer Erstdiagnose im Stadium I oder II in ein lokal fortgeschrittenes Stadium fortschreiten, von 2,9% ($0,087 \cdot 0,182 + 0,147 \cdot 0,09$). Um die tatsächlichen Patientenzahlen zu erhalten, wird – auf Grundlage der medianen Nachbeobachtungszeit der EAGLE-Studie bei tumorresezierten Patienten im Stadium IA-IIIA von 4,1 Jahren – der Mittelwert der Lungenkarzinom-Inzidenzen der Jahre 2014-2017 gebildet; dieser beträgt 54.210 Patienten [8]; die Erläuterungen zur Prognose der Inzidenzen können Modul 3 des Dossiers entnommen werden. Davon wird ein Anteil von 2,9% berechnet, was 1.576 Patienten entspricht, die nach Diagnose in einem frühen Stadium (I oder II) im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes Stadium (III) fortschreiten. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ableitung der Zielpopulation Die weiteren Herleitungsschritte erfolgen analog zur im Dossier beschriebenen Methodik. Für die Durvalumab-Therapie ergibt sich eine geschätzte Zahl von 1.564-1.761 Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (siehe Anhang, Tabelle 9).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Studie PACIFIC. Clinical Study Report Appendix 12.1.1_prot-and-amd_orig-prot-to-amd4. 2014 - 2016.
2. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition Wiley-Blackwell; 2009.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer - NCCN Evidence Blocks™. Version 2. 2019. Verfügbar unter: NCCN.org. [Zugriff am: 23.10.2019]
6. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population). 2019.
7. AstraZeneca AB. Studie PACIFIC. Clinical Study Report Appendix 12-1-9_stat-meth-and-an. 2014 - 2017.
8. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2019.
9. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv059.
10. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland 2018.
11. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>. [Zugriff am: 09.08.2018]
12. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival. 2018.
13. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC, Survival. 2018.
14. 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):216-22.
15. 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):2450-6.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 06.07.2018]
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln. 2018. Verfügbar unter:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf. [Zugriff am: 06.07.2018]

Anhang

Tabelle 3: Zusammenfassung der 1. krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Absetzen der Studienmedikation

PD-L1-Population	Durvalumab (N=212) n (%)	BSC (N=91) n (%)
Gesamtzahl Patienten mit einer 1. krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Absetzen der Studienmedikation	67 (31,6)	44 (48,4)
Immuntherapie	9 (4,2)	12 (13,2)
Zytotoxische Chemotherapie	48 (22,6)	26 (28,6)
- Platinbasierte Chemotherapie	33 (15,6)	20 (22,0)
- Single Agent Chemotherapie	15 (7,1)	6 (6,6)
Zielgerichtete Therapie	10 (4,7)	6 (6,6)
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ Radiotherapien wurden in dieser Tabelle nicht erfasst. Dementsprechend stimmen die Zahlen nicht mit den Patientenzahlen der Zeit bis zur Folgetherapie überein. BSC: Best-Supportive-Care; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Quelle: AstraZeneca Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population) [6]		

Tabelle 4: Zusammengefasste Auswertung der strahlenbedingten Pneumonitis (PT) und der Pneumonitis (PT)

PACIFIC-Studie Endpunkt	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis					
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
PD-L1-Population	35/213 (16,4)	NR	9/90 (10,0)	NR	HR: 1,63 [0,82;3,62]; 0,1694
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
PD-L1-Population	9/213 (4,2)	NR	3/90 (3,3)	NR	HR: 1,25 [0,37,5,62]; 0,7368
<i>Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3-4</i>					
PD-L1-Population	8/213 (3,8)	NR	2/90 (2,2)	NR	HR: 1,62 [0,41,10,73]; 0,5234
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen</i>					
PD-L1-Population	1/213 (0,5)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 0,42 [0,02,10,49]; 0,5405
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca AB, Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population) [6]					

Tabelle 5: Verteilung spezifischer Ereignisse auf die CTCAE Grade 1 bis 5

Endpunkt Schweregrad	Durvalumab n/N (%)	BSC n/N (%)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt	73/213 (34,3)	14/90 (15,6)
Grad 1	38/213 (17,8)	6/90 (6,7)
Grad 2	30/213 (14,1)	6/90 (6,7)
Grad 3	4/213 (1,9)	1/90 (1,1)
Grad 5	1/213 (0,5)	1/90 (1,1)
Grad ≥ 3	5/213 (2,3)	2/90 (2,2)
Grad 3 oder 4	4/213 (1,9)	1/90 (1,1)

Endpunkt Schweregrad	Durvalumab n/N (%)	BSC n/N (%)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt	99/213 (46,5)	22/90 (24,4)
Grad 1	77/213 (36,2)	21/90 (23,3)
Grad 2	20/213 (9,4)	1/90 (1,1)
Grad 3	2/213 (0,9)	0/90
Grad ≥3	2/213 (0,9)	0/90
Grad 3 oder 4	2/213 (0,9)	0/90
PT: Schwindelgefühl		
Gesamt	13/213 (6,1)	12/90 (13,3)
Grad 1	11/213 (5,2)	10/90 (11,1)
Grad 2	2/213 (0,9)	2/90 (2,2)
PT: Pneumonitis		
Gesamt	26/213 (12,2)	6/90 (6,7)
Grad 1	6/213 (2,8)	2/90 (2,2)
Grad 2	14/213 (6,6)	3/90 (3,3)
Grad 3	6/213 (2,8)	1/90 (1,1)
Grad ≥3	6/213 (2,8)	1/90 (1,1)
Grad 3 oder 4	6/213 (2,8)	1/90 (1,1)
PT: Strahlenbedingte Pneumonitis		
Gesamt	47/213 (22,1)	10/90 (11,1)
Grad 1	24/213 (11,3)	3/90 (3,3)
Grad 2	18/213 (8,5)	5/90 (5,6)
Grad 3	4/213 (1,9)	1/90 (1,1)
Grad 5	1/213 (0,5)	1/90 (1,1)
Grad ≥3	5/213 (2,3)	2/90 (2,2)
Grad 3 oder 4	4/213 (1,9)	1/90 (1,1)
Patienten mit mehreren UEs wurden einmalig mit dem maximal angegebenen CTCAE-Grad gezählt. BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: AstraZeneca Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population) [6]		

Tabelle 6: Operationalisierung der zusätzlichen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod

Endpunkt	Operationalisierung
Symptomatik und Gesundheitszustand	
EORTC QLQ-C30/ EORTC QLQ-LC13	Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte). Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Patienten, die verstarben, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Alle Patienten wurden unabhängig vom Ausgangswert des Fragebogens in die Analyse eingeschlossen (FAS). Zusätzlich wurde die Analyse bis einschließlich Woche 48 als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Bis Woche 48 liegen die Rücklaufquoten der Fragebögen bei $\geq 80\%$.
EQ-5D-5L VAS	Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L um 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte) bzw. um 7 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 7 Punkte). Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-5L VAS-Messung zensiert. Patienten, die verstarben, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Alle Patienten wurden unabhängig vom Ausgangswert des Fragebogens in die Analyse eingeschlossen (FAS). Zusätzlich wurde die Analyse bis einschließlich Woche 48 als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Bis Woche 48 liegen die Rücklaufquoten der Fragebögen bei $\geq 80\%$.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	Zeit von Randomisierung bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus um 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte). Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30 Messung zensiert. Patienten, die verstarben, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Alle Patienten wurden unabhängig vom Ausgangswert des Fragebogens in die Analyse eingeschlossen (FAS). Zusätzlich wurde die Analyse bis einschließlich Woche 48 als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Bis Woche 48 liegen die Rücklaufquoten der Fragebögen bei $\geq 80\%$.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; VAS: Visuelle Analogskala	

Tabelle 7: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter Zensierung des Ereignisses Tod) und Gesundheitszustand (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte unter Zensierung des Ereignisses Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	HR ^b [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen					
Fatigue					
PD-L1-Population	212	116 (54,7)	91	50 (54,9)	0,92 [0,66;1,30]; 0,614
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	110 (51,9)	91	48 (52,7)	0,93 [0,67;1,33]; 0,691
Übelkeit und Erbrechen					
PD-L1-Population	212	64 (30,2)	91	22 (24,2)	1,10 [0,68;1,85]; 0,700
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	59 (27,8)	91	20 (22,0)	1,17 [0,71;2,00]; 0,557
Schmerzen					
PD-L1-Population	212	119 (56,1)	91	44 (48,4)	0,99 [0,70;1,43]; 0,952
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	107 (50,5)	91	42 (46,2)	1,00 [0,70;1,45]; 0,958
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome					
Dyspnoe					
PD-L1-Population	212	104 (49,1)	91	42 (46,2)	0,98 [0,68;1,43]; 0,898
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	98 (46,2)	91	39 (42,9)	0,99 [0,68;1,46]; 0,944
Schlaflosigkeit					
PD-L1-Population	212	104 (49,1)	91	37 (40,7)	1,08 [0,74;1,60]; 0,686
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	93 (43,9)	91	35 (38,5)	1,00 [0,68;1,51]; 0,982
Appetitverlust					
PD-L1-Population	212	82 (38,7)	91	22 (24,2)	1,56 [0,98;2,60]; 0,074
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	76 (35,8)	91	19 (20,9)	1,63 [1,00;2,79]; 0,062
Verstopfung					
PD-L1-Population	212	60 (28,3)	91	25 (27,5)	0,89 [0,56;1,46]; 0,632
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	50 (23,6)	91	21 (23,1)	0,87 [0,53;1,49]; 0,605

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	HR ^b [95%-KI]; p-Wert ^c
Diarrhö					
PD-L1-Population	212	65 (30,7)	91	24 (26,4)	1,06 [0,67;1,74]; 0,814
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	57 (26,9)	91	19 (20,9)	1,21 [0,73;2,10]; 0,482
Finanzielle Schwierigkeiten					
PD-L1-Population	212	46 (21,7)	91	22 (24,2)	0,79 [0,47;1,34]; 0,352
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	43 (20,3)	91	20 (22,0)	0,77 [0,45;1,35]; 0,333
EORTC QLQ-LC13					
Dyspnoe					
PD-L1-Population	212	146 (68,9)	91	49 (53,8)	1,32 [0,96;1,85]; 0,104
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	139 (65,6)	91	48 (52,7)	1,33 [0,96;1,87]; 0,100
Schmerzen in der Brust					
PD-L1-Population	212	78 (36,8)	91	32 (35,2)	0,95 [0,63;1,46]; 0,801
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	69 (32,5)	91	31 (34,1)	0,89 [0,58;1,38]; 0,598
Schmerzen im Arm oder in der Schulter					
PD-L1-Population	212	90 (42,5)	91	30 (33,0)	1,09 [0,72;1,68]; 0,672
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	80 (37,7)	91	30 (33,0)	1,01 [0,66;1,56]; 0,956
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers					
PD-L1-Population	212	89 (42,0)	91	44 (48,4)	0,73 [0,51;1,07]; 0,098
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	84 (39,6)	91	39 (42,9)	0,80 [0,55;1,19]; 0,264
Husten					
PD-L1-Population	212	107 (50,5)	91	47 (51,6)	1,00 [0,70;1,43]; 0,946
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	100 (47,2)	91	44 (48,4)	1,02 [0,71;1,49]; 0,937
Hämoptyse					
PD-L1-Population	212	28 (13,2)	91	10 (11,0)	0,95 [0,47;2,09]; 0,895
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	23 (10,8)	91	8 (8,8)	1,09 [0,50;2,62]; 0,846

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	HR ^b [95%-KI]; p-Wert ^c
Wunder Mund					
PD-L1-Population	212	62 (29,2)	91	16 (17,6)	1,57 [0,92;2,88]; 0,118
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	52 (24,5)	91	14 (15,4)	1,40 [0,79;2,64]; 0,270
Dysphagie					
PD-L1-Population	212	37 (17,5)	91	11 (12,1)	1,28 [0,67;2,65]; 0,479
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	27 (12,7)	91	9 (9,9)	1,25 [0,61;2,83]; 0,556
Periphere Neuropathie					
PD-L1-Population	212	91 (42,9)	91	32 (35,2)	1,22 [0,82;1,86]; 0,331
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	86 (40,6)	91	31 (34,1)	1,17 [0,78;1,80]; 0,453
Haarausfall					
PD-L1-Population	212	26 (12,3)	91	14 (15,4)	0,74 [0,39;1,47]; 0,399
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	26 (12,3)	91	14 (15,4)	0,75 [0,39;1,47]; 0,404
EQ-5D-5L					
EQ-5D-5L VAS (MID: 7 Punkte)					
PD-L1-Population	212	103 (48,6)	91	37 (40,7)	1,13 [0,78;1,68]; 0,557
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	92 (43,4)	91	35 (38,5)	1,14 [0,77;1,71]; 0,555
EQ-5D-5L VAS (MID: 10 Punkte)					
PD-L1-Population	212	100 (47,2)	91	35 (38,5)	1,18 [0,81;1,77]; 0,435
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	88 (41,5)	91	33 (36,3)	1,18 [0,79;1,79]; 0,462

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	HR ^b [95%-KI]; p-Wert ^c
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% Analysepopulation: FAS (ITT) a: Anzahl an Patienten mit Verschlechterung. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder verstarben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. b: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca AB, Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population) [6]					

Tabelle 8: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte unter Zensierung des Ereignisses Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^a (%)	N ^a	n ^a (%)	HR ^b [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus					
PD-L1-Population	212	103 (48,6)	91	32 (35,2)	1,34 [0,91;2,04]; 0,157
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	95 (44,8)	91	30 (33,0)	1,32 [0,88;2,04]; 0,197
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen					
Physische Funktion					
PD-L1-Population	212	97 (45,8)	91	32 (35,2)	1,30 [0,88;1,98]; 0,204
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	88 (41,5)	91	30 (33,0)	1,33 [0,88;2,05]; 0,184
Rollenfunktion					
PD-L1-Population	212	114 (53,8)	91	40 (44,0)	1,16 [0,81;1,69]; 0,432
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	108 (50,9)	91	37 (40,7)	1,20 [0,83;1,78]; 0,339
Kognitive Funktion					
PD-L1-Population	212	106 (50,0)	91	33 (36,3)	1,33 [0,91;2,01]; 0,169
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	100 (47,2)	91	32 (35,2)	1,35 [0,92;2,05]; 0,151
Emotionale Funktion					
PD-L1-Population	212	71 (33,5)	91	30 (33,0)	0,85 [0,55;1,33]; 0,453
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	66 (31,1)	91	26 (28,6)	0,90 [0,57;1,46]; 0,664
Soziale Funktion					
PD-L1-Population	212	85 (40,1)	91	31 (34,1)	1,21 [0,80;1,87]; 0,384
PD-L1-Population (bis Woche 48)	212	78 (36,8)	91	26 (28,6)	1,31 [0,85;2,10]; 0,232

PACIFIC-Studie Messinstrument Population	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC
	N ^a	n ^a (%)	N ^a	n ^a (%)	HR ^b [95%-KI]; p-Wert ^c
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status ≥1% Analysepopulation: FAS (ITT) a: Anzahl an Patienten mit Verschlechterung. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen oder starben, oder Patienten, die eines der beiden Ereignisse nach zwei oder mehreren verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten auswertbaren PRO-Messung zensiert oder es erfolgte eine Zensierung zu Tag 1, falls keine auswertbaren Messungen vorlagen. Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung innerhalb von zwei Visiten nach Baseline aufwiesen, die keine auswertbaren Messungen oder keine Messung zu Baseline aufwiesen, wurden zu Tag 1 zensiert. b: Die HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Alter bei Randomisierung [<65 vs. ≥65 Jahre], Geschlecht [männlich vs. weiblich] und Raucherstatus [Raucher vs. Nichtraucher]) sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. BSC: Best-Supportive-Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Quelle: AstraZeneca AB, Zusatzanalysen PACIFIC-Studie (PD-L1-Population) [6]					

Tabelle 9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patienten

Population	Anteil in % ^a		Anzahl Patienten ^a		Quellen
	Unter- grenze	Ober- grenze	Unter- grenze	Ober- grenze	
1. Erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom	--	--	55.700	55.700	Eigene Berechnung
2. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom			14.854	14.854	
2a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Neudiagnosen)	23,8	23,8	13.278	13.278	[10, 11]
2b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Entwicklung eines lokalen Rezidivs nach Erstdiagnose im Stadium I oder II)	2,9	2,9	1.576	1.576	[9-11]
3. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom	68,7	68,7	10.207	10.207	[11]
4. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC	82,1	82,1	8.381	8.381	[10, 12, 13]
5. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit platinbasierter Radiochemotherapie behandelt werden	41,38	41,38	3.468	3.468	[11]
6. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	76,9	86,6	2.666	3.002	[14, 15]
7. Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	67,2	67,2	1.791	2.017	siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1

Population	Anteil in % ^a		Anzahl Patienten ^a		Quellen
	Unter- grenze	Ober- grenze	Unter- grenze	Ober- grenze	
8. GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,3	87,3	1.564	1.761	[16, 17]
a: Selbst berechneter Wert; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet b: Wert wurde der Publikation entnommen und nicht selbst berechnet GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1					

5.2 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	17.01.2019
Stellungnahme zu	Durvalumab / Imfinzi/Vorgangs-Nr. 2018-10-15-D-402
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Punkt 1: Aktualität der Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt vom G-BA Die durch den G-BA durchgeführte Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie datiert vom Juli 2016. Diese beinhaltet nicht die Wirkstoffe Pembrolizumab und Alectinib sowie Ceritinib. Alle drei Wirkstoffe wurden durch den G-BA bereits für die Indikation nicht kleinzelliges Lungenkarzinom bewertet. Wir wird gewährleistet, dass im Rahmen der Beratungsgespräche zu der ZvT tatsächlich eine adäquate ZvT gewählt wird, wenn die Recherchen, die der G-BA zu dem Standpunkt durchführt, nicht mehr auf dem aktuellsten Stand sind?	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter Vorbehalt. Im Rahmen der Beschlussberatung hat sich keine neue Sachlage ergeben, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	machte (5. Kapitel § 6 i.V.m. §7 Abs. 2. S. 4 VerfO, G-BA).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG

Datum	04.02.2019
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®) bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom – Nutzenbewertung A17-18 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2018-05-01-D-402
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Seit 21.09.2018 ist Durvalumab (Imfinzi®) zugelassen: „als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1). [1] Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.01.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2]. Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Durvalumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des nicht kleinzelliges Lungenkarzinom zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Durvalumab auch BMS.	Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 54	1) EQ-5D VAS Anmerkung: Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS Das IQWiG sieht aufgrund der aktuellen methodischen Diskussion der Anforderungen zur Bestimmung einer validen MID für den EQ-5D VAS die Arbeit von Pickard 2007 als nicht zur Ableitung einer MID geeignet an. [4-8] Wie das IQWiG bereits anmerkt, werden die Anforderungen an Studien zur Bestimmung einer validen MID aktuell methodisch diskutiert, sodass im Moment noch keine valide Aussage zum Ausgang der Diskussion getroffen werden kann. Im Fall von Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262) sah das IQWiG für den Gesundheitszustand, erfasst über den EQ-5D VAS, die Zeit bis zum Anstieg (Verbesserung) und bis zur Abnahme (Verschlechterung) von ≥ 7 und 10 mm zum Ausgangswert noch als geeignet an [9]. Als Referenz für die Bestimmung der validen MID wurden die Publikationen von Pickard et al. [10] sowie Walters und Brazier [11] zugrunde gelegt. Vorgeschlagene Änderung:	Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant. Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B-MS plädiert daher dafür, bis die aktuell methodischen Diskussionen abgeschlossen sind, die infrage stehende Validierungsstudie [10], die bereits in früheren Bewertungen herangezogen worden ist, zur Bestimmung der validierten MID weiterhin anzuerkennen. Damit wäre auch die Konsistenz der Berücksichtigung der MID gewährleistet.	erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen unter Zensierung des Ereignisses Tod. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2018. [Aufgerufen am 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022230>.
2. IQWiG. Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 16.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2690/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab-D-402.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® [online]. 01.2019. [Aufgerufen am 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020675>.
4. Carrasco-Labra A, Devji T, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Prasad M, Devasenapathy N et al. Minimally important difference estimates and assessment of their credibility for patient-reported outcomes in adults: a systematic survey. Cochrane Database Syst Rev 2017; (9 Suppl 1): 59.
5. Devji T, Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Johnston B, Ebrahim S, Furukawa T et al. A new tool to measure credibility of studies determining minimally important difference estimates. Cochrane Database Syst Rev 2017; (9 Suppl 1): 58.
6. Devji T, Guyatt G, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. The importance of minimal important differences to inform systematic reviews and clinical practice guidelines: an example. Cochrane Database Syst Rev 2017; (9 Suppl 1): 76.
7. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. Application of minimal important differences in de-generative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. BMJ Open 2017; 7(5): e015587.
8. Coon CD, Cook KF. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. Qual Life Res 2018; 27(1): 33-40.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 474; Stand: 28.12.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG_ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf. Aufgerufen am 25.01.2019.
10. 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.
11. Walters, S. J., & Brazier, J. E. (2005). Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Quality of life research, 14(6), 1523-1532

5.4 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	04. Februar 2019
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite 65, Zeile 7 bis 6 von unten	Anmerkung: Das IQWiG schlägt eine Neuberechnung der Patientenzahlen vor. Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA hat z. B. im Alectinib Verfahren 2018-01-01-D-328 am 21.06.2018 bestimmt, dass „für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom nur die Inzidenz ... als Grundlage für die Berechnungen herangezogen [wird], da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.“ Seither haben sich keine neuen grundlegenden Erkenntnisse ergeben, die eine abweichende Herangehensweise begründen. Auch zur Wahrung der Verfahrensgleichheit erscheint eine Beibehaltung dieser standardisierten und bewährten, Inzidenz-basierten Berechnung der Erstlinienpatienten seitens des G-BA im Sinne aller Beteiligten. Aus Sicht von MSD ist hier daher entsprechend zu verfahren. Im Übrigen wurde diese Berechnungsgrundlage in den Tragenden Gründen des Osimertinib Verfahrens 2018-07-15-D-369 am 17.01.2019 bestätigt.	Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, unter Berücksichtigung der Ergänzungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Der pharmazeutische Unternehmer geht bei seiner Herleitung von der Anzahl aller neu aufgetretenen Lungenkarzinome aus. Im Stellungnahmeverfahren wird diese Gesamtheit berechtigterweise um Patienten ergänzt, die zuvor in einem niedrigeren Stadium diagnostiziert wurden und dann in Stadium III progredierte. Des Weiteren identifiziert er aus geeigneten Quellen die Gesamtzahl an Patienten im Stadium III und grenzt diese auf Grundlage einer hinreichenden Datenbasis auf inoperable Patienten und schließlich Patienten mit nicht-kleinzelliger Histologie ein. Unter Zuhilfenahme von Daten aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG bestimmt der pharmazeutische Unternehmer nachfolgend den Anteil der Patienten, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden. Belegt durch Einzelpublikationen wird im Anschluss der Anteil der Patienten ohne Progress nach Radiochemotherapie und folgend der Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression in mehr als ≥ 1 % der Tumorzellen ermittelt, bevor die Gesamtpopulation auf GKV-Patienten eingegrenzt wird. Das Vorgehen zur Ermittlung der bewertungsgegenständlichen Patientenpopulation wird grundsätzlich als plausibel eingeschätzt, ist aufgrund der teilweise eingeschränkten Datenbasis jedoch mit Unsicherheiten behaftet.
--	--	---

5.5 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	05. Februar 2019
Stellungnahme zu	Durvalumab/Imfinzi®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.01.2019 wurde die Nutzenbewertung zu Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten veröffentlicht ist (1). Die Roche Pharma AG (nachfolgend Roche) vermarktet die Wirkstoffe Bevacizumab/Avastin®, Erlotinib/Tarceva®, Alectinib/Alecensa® und Atezolizumab/Tecentriq® zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland. Des Weiteren befinden sich derzeit weitere Wirkstoffkombinationen zur Krebsimmuntherapie von Roche für die Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC im Zulassungsverfahren. Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Durvalumab (NSCLC).	Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: S. 51 – 54 Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), äußert Kritik daran, dass in der Studie PACIFIC die Erhebung von Symptomen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschter Ereignisse (UE) nicht länger als 90 bzw. 30 Tage über das Ende der Studienbehandlung hinaus untersucht wurden. Bezogen auf die Symptomatik, weist das IQWiG darauf hin, dass eine spätere Auswertung wünschenswert wäre, um Aussagen über die längerfristigen Auswirkungen einer Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu BSC, inklusive der jeweiligen Folgebehandlungen, treffen zu können (1). Roche Position: Aus Sicht von Roche hat der pU die Überwachung der Patienten gemäß dem allgemein anerkannten Vorgehen für Nebenwirkungen, Morbidität und Lebensqualität in Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt (Zeitraum der Behandlung - zuzüglich 30 Tage bzw. für schwerwiegende UE [SUE] 90 Tage) (2). In der Eröffnungsausführung zum Bewertungsverfahren beschreibt das IQWiG, dass „das Ziel des vorliegenden Berichts die Bewertung	Die gewählte Dauer der Nachbeobachtung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet des Weiteren nicht ausreichend um systematische Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte unter der Folgebehandlung auszuschließen, was insbesondere im Hinblick darauf von Bedeutung ist, dass sich die Folgetherapie in beiden Armen relevant unterscheiden. So wurden im Interventionsarm 22,2 % der Patienten mit einer Immuntherapie weiterbehandelt, im Vergleichsarm 44,0 % der Patienten. Mindestens eine Folgetherapie an sich erhielten 78,6 %, bzw. 87,7 % der Patienten. Für den deutschen Versorgungskontext kann davon ausgegangen werden, dass gegenwärtig ein höherer Anteil an Patienten, als dies im Rahmen der Studie der Fall war, zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung mit einer gegen PD-(L)1-gerichteten Therapie behandelt worden wäre. Unklar ist in diesem Zusammenhang zudem, ob an allen Studienzentren hinreichend gleiche Therapieoptionen für die Folgetherapien zur Verfügung standen, insbesondere hinsichtlich der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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“, sei (1). Hieraus lässt sich aus Sicht von Roche nicht ableiten, dass die weiteren Therapielinien in Bezug auf ihre Nebenwirkungen, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einzuschließen sind. Vorgeschlagene Änderung: Die vom IQWiG angeführte Kritik zur systematischen Verkürzung der Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte keine Berücksichtigung finden, da sich die Nutzenbewertung auf die Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bezieht. Die Ausweitung des Beobachtungszeitraums um eine Dauer, die zum Einschluss von Effekten weiterer „Further-Line-Therapien“ in die Nutzenbetrachtung zu einem Medikament führt, würde zu einer erheblichen Verzerrung der zu beurteilenden Endpunkte durch die verschiedenen therapeutischen Optionen führen. Zudem führt eine längere Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zu einer Verminderung der Ergebnissicherheit, da viele	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten die Therapie nach Progress wechseln, die Bereitschaft einen Fragebogen auszufüllen aufgrund eines z.B. schlechten Gesundheitszustands sinkt, Patienten versterben oder aus anderen Gründen aus der Studie ausscheiden. Eine Erhebung über einen Zeitraum von 90 bzw. 30 Tagen ist daher nicht sinnvoll bzw. lässt keine hinreichend sicheren Rückschlüsse auf den Zusatznutzen der Therapie zu. Weiterhin werden im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren Rücklaufquoten <70% als problematisch angesehen und mit hoher Ergebnisunsicherheit bewertet. Bei einer verlängerten Beobachtungsdauer könnten die Vorgaben zu Rücklaufquoten >70% aus den oben genannten Gründen nicht mehr sichergestellt werden und die Aussagekraft der Ergebnisse damit verringert sein. Zudem ist durch die Möglichkeit des Therapiewechsels bei einer verlängerten Beobachtungsdauer nicht mehr hinreichend gegeben, dass die Ergebnisse zu den Endpunkten Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienmedikation zugeschrieben werden können und sind somit für die vorliegende Fragestellung nicht bewertungsrelevant.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: S. 56 – 75 Das IQWiG bemängelt, dass durch die Operationalisierung immunvermittelter UE in der Studie PACIFIC und die Bewertung anhand festgelegter Kriterien, nicht ausreichend sichergestellt ist, dass alle in der Studie aufgetretenen immunvermittelten UE abgebildet werden. Da sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Durvalumab + BSC zeigt, kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC vorliegt. Roche Position: Der pU definiert in seinem Dossier immunvermittelte UE als eine Untergruppe der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) (2). Die Auswahl von AESI basiert i.A. auf dem Wirkmechanismus eines Wirkstoffs und ist somit für jeden Wirkstoff bzw. für jede Wirkstoffklasse unterschiedlich. AESI stellen somit eine Auswahl bestimmter UE dar und sind lediglich eine Teilmenge der gesamten zu vergleichenden UE. Bei dem Vergleich eines Arzneimittels mit neuem Wirkprinzip gegenüber einem Arzneimittel mit herkömmlichem Wirkprinzip handelt es sich bei den AESI üblicherweise um unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang	Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich substanzklassen-charakteristisch Nachteile hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs mit CTCAE Grad 3/4 (HR: 4,86; [95%-KI: 1,45; 30,21]; p-Wert 0,007). Bezüglich der immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde nicht vorgelegt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit dem neuen Wirkprinzip vermutet werden. Werden in einer klinischen Studie unterschiedliche Wirkstoffklassen untersucht, können direkte Vergleiche mit Effektmaßen (z.B. Hazard Ratio) zu UE Teilmengen, wie AESI oder immunvermittelte UE, nicht als relevant für die Nutzenbewertung angesehen werden, da per Definition mehr AESI/ immunvermittelte UE im Interventionsarm mit dem zu prüfenden Wirkstoff vorkommen werden, als im Kontrollarm. In der Studie PACIFIC wurde Durvalumab, als Immuntherapeutikum plus BSC mit BSC alleine verglichen. Ein Vergleich der AESI bzw. einer definierten Untergruppe der AESI (immunvermittelte UE) kann aus oben genannten Gründen nicht als relevant für die Nutzenbewertung gesehen werden. Der Vergleich der UE Hauptkategorien (i.A. schwere UE, schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führten, UE die zum Tod führten) ist die korrekte bewertungsrelevante Größe, da diese Kategorien das gesamte Spektrum an UE der zu vergleichenden Therapien in Bezug zueinander setzen und somit den für einen Patienten relevanten Vergleich der Toxizitätsprofile zweier (oder mehrerer Therapien) ermöglichen. Vorgeschlagene Änderung: Roche sieht eine vergleichende Analyse der AESI als nicht bewertungsrelevant für die vorliegende frühe Nutzenbewertung an. Die Beurteilung der Verträglichkeit sollte allein auf Basis der UE Hauptkategorien vorgenommen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A18-69 - Durvalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 2019.
2. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (Imfinzi®) - Modul 4 A: Lokal fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) 2018.

5.6 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Datum	5. Februar 2019
Stellungnahme zu	Durvalumab
Stellungnahme von	DGHO, AIO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab ist ein weiteres Verfahren zur Immuntherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das erste Verfahren zu Patienten im Stadium III. Durvalumab ist zugelassen als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem NSCLC, die nach kombinierter Radiochemotherapie nicht progredient sind. Voraussetzung für den Einsatz von Durvalumab ist der Nachweis einer PD-L1-Expression (Tumor Progression Score (TPS) von $\geq 1\%$ der Tumorzellen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>keine</td><td>Best Supportive Care</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltend</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind: Basis der frühen Nutzenbewertung ist PACIFIC, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, zum Vergleich von Durvalumab vs Best				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltend	Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
keine	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltend																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Supportive Care mit 713 Patienten. Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Gruppe der 303 Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. • Durvalumab führt gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 18,3 Monate; HR 0,44), der Gesamtüberlebenszeit (Median nicht erreicht; HR 0,54) und der Überlebensrate nach 2 Jahren um 19,2 %. Leider fehlen Daten zur Postprogressionstherapie. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in der Gesamtstudie im Durvalumab- nicht höher als im Kontroll-Arm. Immunvermittelte Reaktionen aller Schweregrade traten bei 24,2% der Patienten im Durvalumab- und bei 8,1% der Patienten im Placebo-Arm auf. • Das Dossier hat einige Defizite, zum einen durch Design und Durchführung der PACIFIC-Studie, zum anderen durch den Zulassungsprozess der EMA bedingt. Relevant sind: - o Das Stadium III ist sehr heterogen, es fehlt eine differenzierte Aufschlüsselung. Das Staging entspricht nicht vollständig dem deutschen Leitlinienstandard, die durchzuführenden Untersuchungen vor Therapie und zur Definition der Progression nach Radiochemotherapie waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben. Möglicherweise ist der Anteil von Patienten im Stadium IV höher als angegeben. - o Etwa ein Viertel der Patienten erhielt zusätzlich eine Induktionschemotherapie. - o Eine Bestimmung der PD-L1-Expression wurde nur bei 63,3% der Patienten und nur an Biopsien vor Beginn der Strahlenchemotherapie durchgeführt, nicht zu Beginn der Durvalumab-Gabe. Die zulassungsrelevante Analyse von Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ist eine Post-Hoc-Analyse. Die Verteilung von Patienten mit einer Expression von PD-L1 $\geq 25\%$ ist ungleich zwischen den Studienarmen. Möglicherweise	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
profitieren auch Patienten mit einer Expression von PD-L1 <1% von Durvalumab. In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Durvalumab gehört jetzt zur Standardtherapie bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie.	
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Jährlich werden derzeit ungefähr 33.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 17.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 13%, bei Frauen etwas höher bei 18%. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie [2]. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in mindestens zwei Dutzend biologisch unterschiedlicher Entitäten mit individualisierten Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.	
3. Stand des Wissens Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [2, 3]. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, primäre (neoadjuvante) und adjuvante Chemotherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patienten, siehe Tabelle 2. Tabelle 2: Klassifikation des Tumorstadiums III nach UICC 8 [4] <table><tr><th>Stadium</th><th>Primärtumor</th><th>Lymphknoten</th><th>Fernmetastasen</th></tr><tr><td rowspan="5">IIIA</td><td>T1a-c</td><td>N2</td><td>M0</td></tr><tr><td>T2a-b</td><td>N2</td><td>M0</td></tr><tr><td>T3</td><td>N1</td><td>M0</td></tr><tr><td>T4</td><td>N0</td><td>M0</td></tr><tr><td>T4</td><td>N1</td><td>M0</td></tr><tr><td rowspan="4">IIIB</td><td>T1a-b</td><td>N3</td><td>M0</td></tr><tr><td>T2 a-b</td><td>N3</td><td>M0</td></tr><tr><td>T3</td><td>N2</td><td>M0</td></tr><tr><td>T4</td><td>N2</td><td>M0</td></tr><tr><td rowspan="2">IIIC</td><td>T3</td><td>N3</td><td>M0</td></tr><tr><td>T4</td><td>N3</td><td>M0</td></tr></table> Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10%. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der	Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	IIIA	T1a-c	N2	M0	T2a-b	N2	M0	T3	N1	M0	T4	N0	M0	T4	N1	M0	IIIB	T1a-b	N3	M0	T2 a-b	N3	M0	T3	N2	M0	T4	N2	M0	IIIC	T3	N3	M0	T4	N3	M0	
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen																																						
IIIA	T1a-c	N2	M0																																						
	T2a-b	N2	M0																																						
	T3	N1	M0																																						
	T4	N0	M0																																						
	T4	N1	M0																																						
IIIB	T1a-b	N3	M0																																						
	T2 a-b	N3	M0																																						
	T3	N2	M0																																						
	T4	N2	M0																																						
IIIC	T3	N3	M0																																						
	T4	N3	M0																																						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

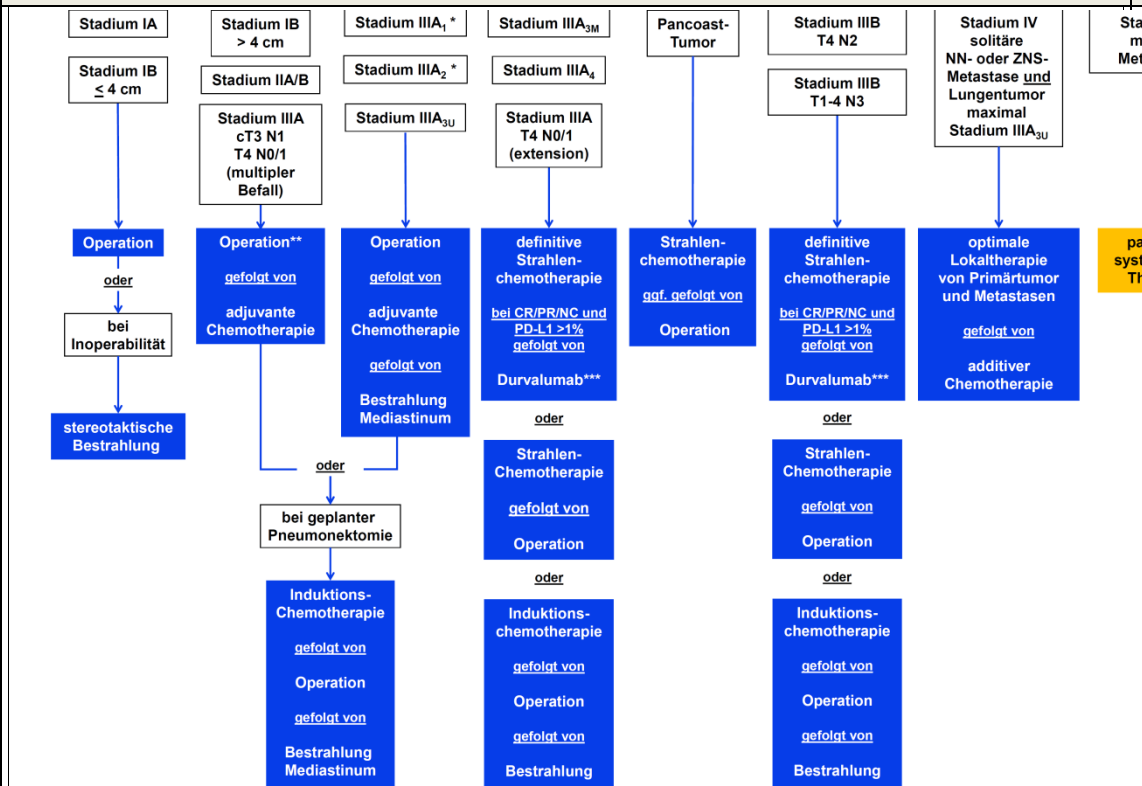
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA wird darüber hinaus die Subklassifikation nach Robinson verwandt [9]. In den operablen Stadien ist die Operation die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen oder Tumorlokalisation aufgrund von Komorbiditäten vorliegen. In den nicht-operablen Stadien wird eine kombinierte definitive Strahlenchemotherapie empfohlen, siehe Abbildung 1. Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

* klinische Stadien;

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
** individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße) *** siehe Lungenkarzinom Zulassung; Zulassung in der Schweiz unabhängig von vom PD-L1 Status Für Patienten mit inoperablem NSCLC ist die Langzeitprognose schlecht. Nach den guten Ergebnissen zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC wurde eine ganze Reihe von Studien zum Einsatz von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren in früheren Krankheitsstadien initiiert. Die Mehrzahl dieser Studien ist noch nicht abgeschlossen. Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Daten zu Durvalumab sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Tabelle 3: Durvalumab beim inoperablen NSCLC Stadium III, nach Strahlen- und Chemotherapie <table><tr><th>Erstautor / Jahr</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ² (HR³)</th><th>ÜLZ⁴ (HR³)</th></tr><tr><td rowspan="2">Antonia 2017, 2018 [5, 6], Dossier</td><td>Stadium III, alle</td><td>Placebo</td><td>Durvalumab</td><td>713</td><td>5,6 vs 17,2⁵ 0,51⁶ p < 0,001</td><td>28,7 vs n. e.⁷ 0,68 p = 0,0025</td></tr><tr><td>Stadium III,</td><td>Placebo</td><td>Durvalumab</td><td>303</td><td>5,6 vs 23,9</td><td>29,1 vs n. e.</td></tr></table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Antonia 2017, 2018 [5, 6], Dossier	Stadium III, alle	Placebo	Durvalumab	713	5,6 vs 17,2 ⁵ 0,51 ⁶ p < 0,001	28,7 vs n. e. ⁷ 0,68 p = 0,0025	Stadium III,	Placebo	Durvalumab	303	5,6 vs 23,9	29,1 vs n. e.	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)															
Antonia 2017, 2018 [5, 6], Dossier	Stadium III, alle	Placebo	Durvalumab	713	5,6 vs 17,2 ⁵ 0,51 ⁶ p < 0,001	28,7 vs n. e. ⁷ 0,68 p = 0,0025															
	Stadium III,	Placebo	Durvalumab	303	5,6 vs 23,9	29,1 vs n. e.															

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PD-L1 $\geq 1\%$				0,44 ⁷ p < 0,0001	0,54 p = 0,0034	
	Stadium III, PD-L1 <1%	Placebo	Durvalumab	148		0,73 n. s.	
¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; Durvalumab wurde von der FDA im Februar 2018 für Patienten im Stadium III nach kombinierter Radiochemotherapie unabhängig von der PD-L1-Expression, von der EMA im September 2018 nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ zugelassen.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Durvalumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Anlage I Nach kombinierter Radiochemotherapie unter Verwendung einer Platin-Basierten Chemotherapie gibt es bei inoperablen Patienten im Stadium III keine Standardtherapie. Best Supportive Care, bzw. Placebo, ist die angemessene, zweckmäßige Vergleichstherapie und entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2, 3].	Die nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse durchzuführende Erstlinienbehandlung inoperabler Patienten im Stadium III ist eine Radiochemotherapie, sofern Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen. Nach der Behandlung besteht jedoch ein hohes systemisches Rezidivrisiko. Durvalumab wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet in der Erhaltungstherapie von inoperablen Patienten angewendet, wenn deren Erkrankung nach vorheriger Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. In dieser Therapiesituation ist bislang keine Standardtherapie etabliert. Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib und das Folsäureanalogon Pemetrexed sind jeweils zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC nach Erstlinienchemotherapie zugelassen, allerdings nicht nach vorheriger Radiochemotherapie. Der Nutzen einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie als Erhaltungstherapie im Nachgang einer simultanen Radiochemotherapie konnte insgesamt in randomisierten Studien bisher nicht belegt werden. Eine konsolidierende Chemotherapie wird daher auch in Leitlinien außerhalb von Studien nicht empfohlen. Gefitinib wurde zwar im Rahmen einer Studie als Erhaltungstherapie untersucht, es zeigte sich jedoch kein Vorteil für die zusätzliche

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Intervention. Darüber hinaus gibt es gegenwärtig keine relevante Evidenz für eine Erhaltungstherapie.
	4. 2. Studien Grundlage der Neubewertung nach Fristablauf ist PACIFIC, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Crossover war im Design nicht vorgesehen. Basis dieses Verfahren sind die Daten des Dossiers des pU mit Datenschnitt vom 22. März 2018. Entsprechend der EMA-Zulassung beschränkt sich dieses Verfahren auf die 303 Patienten mit Nachweis einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Die Ergebnisse der Gesamtstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ führt Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,54. Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab-Arm noch nicht erreicht. Neben der Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist die Erhöhung der Langzeitüberlebensrate von besonderem Wert. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug 72,8 vs 53,6%. In der Gesamtstudiengruppe war die Verlängerung der Überlebenszeit ebenfalls signifikant. Der Hazard Ratio lag bei 0,68. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug 66,3 vs 55,6%. Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier des pU. Aus anderen Berichten ist erkennbar, dass etwa 22,4 % der Placebo-Patienten im weiteren Verlauf eine Form der Immuntherapie erhielten.	Das Gesamtüberleben war in der PACIFIC-Studie definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ verstarben bis zum Datenschnitt vom 22. März 2018 insgesamt 115 Patienten, 70 im Interventionsarm und 45 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 33,0 % bzw. 49,5 %. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Vergleichsarm 29,1 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,54; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,35; 0,81]; p-Wert 0,003). In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der PACIFIC-Studie eine deutliche Verbesserung für Durvalumab vor.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Die progressionsfreie Überlebenszeit war koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ führt Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,44. Die mediane Überlebenszeit wurde von 5,6 auf 23,9 Monate verlängert. In der Gesamtstudiengruppe war die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit ebenfalls signifikant. Der Hazard Ratio lag bei 0,51.	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in PACIFIC mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Hierbei zeigte sich weder beim globalen Gesundheitszustand noch in den Funktionsskalen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.	Weder der globale Gesundheitsstatus noch die erhobenen Funktionsskalen weisen hinsichtlich der nachgereichten Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte einen statistisch signifikanten Unterschied aus.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten wenig häufiger im Durvalumab- als im Kontroll-Arm auf. In der Gesamtstudie lagen die Raten bei 29,9 vs 26,1%. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 15,4 vs 9,8% auf. Häufigste schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Durvalumab waren Pneumonie (4,4%) und Pneumonitis (3,6%). Nebenwirkungen aller Schweregrade, die häufiger im Durvalumab-Arm auftraten, waren Exanthem (Rash) (12,2 vs 7,3%), Pneumonitis (12,6 vs 7,7%) und Juckreiz (12,2 vs 4,7%). Immunvermittelte Reaktionen traten bei 24,2% der Patienten im Durvalumab- und bei 8,1% der Patienten im Placebo-Arm auf.	Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hatte im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis. (96,2 % vs. 92,2%). Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wie auch der schweren unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad 3/4, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Interventionsarm brachen 16,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 5,6 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant unterschiedlich, zuungunsten von Durvalumab (HR: 2,93 [95%-KI: 1,26; 8,54]; p-Wert 0,010). Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich substanzklassen-charakteristisch Nachteile hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs mit CTCAE Grad 3/4 (HR: 4,86; [95%-KI: 1,45; 30,21]; p-Wert 0,007). Bezüglich der immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde nicht vorgelegt. Nachteile für Durvalumab zeigten sich des Weiteren bei den SOC's Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (alle UEs: HR: 1,95; [95%-KI: 1,26; 3,18]; p-Wert 0,002), Herzerkrankungen (SUEs: HR: 5,33; [95%-KI: 1,07; 96,62]; p-Wert 0,039), sowie auf Ebene der PTs beim Schwindelgefühl (UEs: HR: 0,40; [95%-KI: 0,18; 0,89]; p-Wert 0,026) und beim PT Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs: HR: 2,32; [95%-KI: 1,35; 4,29]; p-Wert 0,002).

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Ein Teil der methodischen Probleme der PACIFIC-Studie wird adressiert. Eine Auswertung der progressionsfreien Überlebenszeit fehlt im Bericht. Auf der Basis eines positiven Interaktionstests enthält der IQWiG-Bericht den Vorschlag eines beträchtlichen Zusatznutzens für Durvalumab bei Männern für den Endpunkt Schwindelgefühl. Dieser Vorschlag ist inhaltlich und methodisch schwer nachvollziehbar. Basis dieser Analyse sind 18 Männer und 7 Frauen, bei denen Schwindelgefühl als nicht schwerwiegende Nebenwirkung auftrat. Diese Zahl ist methodisch zu klein für weiterreichende Schlussfolgerungen. Schwindel bei Patienten mit NSCLC kann vielfältige Ursachen haben. Sie reichen von Hypotonie (z. B. bei Anämie) bis zu Hirnmetastasen. Daten zur Abklärung der Ursache des Schwindels fehlen im Dossier. Bisher war ein positiver Einfluss der Immuncheckpoint-Inhibitoren auf Schwindel in keinem der vorhergehenden Verfahren zu Arzneimitteln dieser neuen Substanzklasse erkennbar. Wahrscheinlicher ist hier ein zufälliges Ergebnis bei multiplen Tests.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8]. ESMO-MCBS v1.1 Durvalumab 4	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Durvalumab ist der erste Immuncheckpoint-Inhibitor, der in einem früheren Erkrankungsstadium bei Patienten mit NSCLC zugelassen wurde. Der Einsatz ist sinnvoll. Angesichts der schlechten Langzeitprognose von Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III besteht hier ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ führt Durvalumab gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit auf das Vierfache des Medians der Kontrollgruppe und einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,54. Von besonderem Wert ist auch die Steigerung der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überlebensrate nach 2 Jahren um fast 20%. Trotz dieser überzeugenden Ergebnisse hat PACIFIC einige relevante, methodische Schwächen: A. Stadium a) <u>Stadium III</u> I. Das Stadium III ist sehr heterogen. Allein für das Stadium IIIA wurde eine Subklassifikation mit 4 Untergruppen eingeführt, die als Basis der Therapieentscheidung dient [9]. 54,8% der Patienten in der Zulassungsindikation wurden als Stadium IIIA klassifiziert. Die Aufschlüsselung in die weiteren Subklassifikationen fehlt im Dossier. Es ist unklar, ob eine definierte Patientengruppe in besonderem Maße von Durvalumab profitiert. b) <u>Staging</u> II. Das Staging schloss u. a. keine obligate Durchführung einer Skelettszintigraphie, eines MRT Schädel oder eines PET-CT ein. Dadurch wird möglicherweise die Zahl der eingeschlossenen Patienten im Stadium IV unterschätzt. B. Expression von PD-L1	Unsicherheiten verbleiben des Weiteren dahingehend, dass im Rahmen der PACIFIC-Studie nach histologischem oder zytologischem Staging entgegen den Empfehlungen aktueller Leitlinien eine bildgebende Untersuchung auf extrathorakale/extraabdominelle Metastasen nicht zwingend erforderlich war (z.B. MRT des Schädels, Skelettszintigraphie). Es kann dadurch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten im Stadium IV nach IASCL mit Fernmetastasen eingeschlossen wurden. Für metastasierte Patienten stehen weitere wirksame und zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit symptomatischen Metastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zur Abklärung auch im Rahmen der PACIFIC-Studie einer entsprechenden bildgebenden Diagnostik zugeführt worden wären. Somit könnten Patienten mit neurologisch unauffälligen Hirnmetastasen und Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen außerhalb des Thorax-, bzw. Abdominalbereichs eingeschlossen worden sein. Auch unter Berücksichtigung der Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird der potenzielle Anteil an fernmetastasierten Studienpatienten jedoch als gering eingeschätzt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Expression von PD-L1 wurde immunhistochemisch mittels des Ventana SP263-Assays erhoben. Dieser Assay zeigt eine hochgradige, positive Korrelation mit den Ergebnissen anderer Assays. Dennoch sind die Bestimmung der PD-L1-Expression und der Umgang mit den Ergebnissen problematisch. a) <u>Material nicht repräsentativ</u> III. Die Relevanz der Expression von PD-L1 ist ein durchgehendes Thema in der Bewertung der Wirksamkeit und des Zusatznutzens von PD-L1. Die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen und auf Lymphozyten stellt die Brücke zum Wirkprinzip dieser Immuncheckpoint-Inhibitoren her. Allerdings ist ein PD-L1 ein volatiler Marker, dessen Expression durch die Therapie beeinflusst werden kann. Er zeigt ein heterogenes Expressionsmuster im Tumorgewebe. Bei den inoperablen Patienten in PACIFIC beruht die Diagnostik ausschließlich auf einer Biopsie und ist nicht sicher repräsentativ für den gesamten Tumor und Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus wurde die Bestimmung von PD-L1 zu Beginn der kombinierten Strahlenchemotherapie und nicht zu Beginn der Therapie mit Durvalumab durchgeführt. Eine potentielle Modifikation der PD-L1-Expression nach Radio-Chemotherapie ist somit nicht erfasst. b) <u>Testung unvollständig</u>	Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression. Lediglich für 63 % der insgesamt 713 Patienten lagen verwertbare Informationen zum PD-L1-Status vor. Für einen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IV. Leider wurde bei 36,7% der Patienten zu Beginn der Therapie keine PD-L1-Testung durchgeführt. c) <u>Ungleiche Verteilung in den Studienarmen</u> V. Im Verum-Arm hatten mehr Patienten eine Expression von PD-L1 $\geq 25\%$ als im Placebo-Arm (bei 54,2 vs 48,3%). d) <u>Grenzwert</u> VI. Die EMA hat Durvalumab nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ zugelassen. Diese Patientengruppe umfasst nur 42,4% der Gesamtstudienpopulation. Das Vorgehen seitens der EMA ist methodisch und inhaltlich schwer nachvollziehbar. Die Zulassungsstudie war nicht für diese Patientengruppe gepowert, die Entscheidung basiert auf Post-Hoc-Analysen. e) <u>Endpunkt</u> VII. Der wichtigste Endpunkt in dieser Krankheitssituation ist das Langzeitüberleben. In der Gesamtstudienpopulation wird die Überlebensrate nach 2 Jahren durch Durvalumab gesteigert. Es ist unklar, ob auch Patienten mit einer vor Beginn der Strahlenchemotherapie bestimmten PD-L1-Expression langfristig von Durvalumab profitieren. Sowohl in den USA als auch in der Schweiz ist die Zulassung von Durval	bedeutenden Anteil der Patienten liegen keinerlei Angaben vor, bzw. wurde die PD-L1-Expression vor Durchführung der Radiochemotherapie bestimmt, wodurch die Ergebnisse für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienintervention nicht mehr hinreichend sicher repräsentativ sind. Die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ erfolgte auf Grundlage von Subgruppenanalysen, die die EMA anforderte und die daraufhin post-hoc durchgeführt wurden. Von den 451 Patienten mit verwertbaren Informationen zur PD-L1-Expression wiesen 67,2 % eine Expression $\geq 1\%$ auf, sodass die bewertungsrelevante Teilpopulation der PACIFIC-Studie insgesamt 303 Patienten umfasst.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umab nicht an das Ausmaß der Expression von PD-L1 gekoppelt. C. Postprogressionstherapie Erfreulicherweise können inzwischen zahlreiche, unterschiedliche Arzneimittel die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem NSCLC verlängern. Dazu gehören vor allem weitere, zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren aber auch gezielte Arzneimittel der molekular stratifizierten Therapie. Es ist unklar, ob sich der Einsatz dieser Arzneimittel beim Krankheitsprogress gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt.	Im Interventionsarm wurden 22,2 % der Patienten mit einer Immuntherapie weiterbehandelt, im Vergleichsarm 44,0 % der Patienten. Mindestens eine Folgetherapie an sich erhielten 78,6 %, bzw. 87,7 % der Patienten. Für den deutschen Versorgungskontext kann davon ausgegangen werden, dass gegenwärtig ein höherer Anteil an Patienten, als dies im Rahmen der Studie der Fall war, zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung mit einer gegen PD-(L)1-gerichteten Therapie behandelt worden wäre. Unklar ist in diesem Zusammenhang zudem, ob an allen Studienzentren hinreichend gleiche Therapieoptionen für die Folgetherapien zur Verfügung standen, insbesondere hinsichtlich der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thor Oncol 11:39-51, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009)
5. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. N Engl J Med 377:1919-1929, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937)
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med 379:2342-2350, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697)
7. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
9. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H et al.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. Chest 132:243S-265S, 2007. DOI: [10.1378/chest.07-1379](https://doi.org/10.1378/chest.07-1379)

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	04.Februar.2019
Stellungnahme zu	Durvalumab (2018-10-15-D-402)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Pacific-Studie (Antonia 2017) zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Antikörper Durvalumab nach durchgeführter Radiochemotherapie bei Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III. Die Studie markiert einen Wendepunkt der klinischen Forschung und Therapie einer Patientengruppe mit ungünstiger Prognose. Trotz intensiver klinischer Forschung konnte eine solche Verbesserung der Überlebensparameter in den letzten 20 Jahren nicht gezeigt werden, was die klinische Bedeutsamkeit der jüngst erhobenen Daten hervorhebt.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab mit einer HR von 0,54 im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 46% verringert. Die 2-Jahres-Überlebensrate konnte von 53,6% im Vergleichsarm mit Placebo auf 72,8% in der Behandlungsgruppe verbessert werden. Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (und damit einer palliativen Situation) bzw. bis zum Tod wurde signifikant verlängert. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat daher folgerichtig den Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität als erheblich eingestuft.	In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 1 % verstarben bis zum Datenschnitt vom 22. März 2018 insgesamt 115 Patienten, 70 im Interventionsarm und 45 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 33,0 % bzw. 49,5 %. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Vergleichsarm 29,1 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,54; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,35; 0,81]; p-Wert 0,003). In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der PACIFIC-Studie eine deutliche Verbesserung für Durvalumab vor.
Die Verträglichkeit der konsolidierenden Durvalumab-Therapie war gut. Insbesondere die nach Radio-Chemo-Therapie	Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hatte im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gefürchtete Rate an schwerwiegenden radiogenen Pneumonitiden wurde durch die zusätzliche Therapie nicht erhöht. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität war unter der Durvalumab-Therapie im Vergleich zu Placebo nicht beeinträchtigt.	(96,2 % vs. 92,2%). Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wie auch der schweren unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad 3/4, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Interventionsarm brachen 16,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 5,6 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant unterschiedlich, zuungunsten von Durvalumab (HR: 2,93 [95%-KI: 1,26; 8,54]; p-Wert 0,010). Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich substanzklassen-charakteristisch Nachteile hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs mit CTCAE Grad 3/4 (HR: 4,86; [95%-KI: 1,45; 30,21]; p-Wert 0,007). Bezüglich der immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde nicht vorgelegt. Nachteile für Durvalumab zeigten sich des Weiteren bei den SOC's Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (alle UEs: HR: 1,95; [95%-KI: 1,26; 3,18]; p-Wert 0,002), Herzerkrankungen (SUEs: HR: 5,33; [95%-KI: 1,07; 96,62]; p-Wert 0,039), sowie auf Ebene der PTs beim Schwindelgefühl (UEs: HR: 0,40; [95%-KI: 0,18; 0,89]; p-Wert 0,026) und beim PT Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs: HR: 2,32; [95%-KI: 1,35; 4,29]; p-Wert

Stellungnehmer Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	0,002). Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zuungunsten von Durvalumab vor.
Weitere Fragen wie die Auswahl von Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder die nicht unerheblichen Kosten, die mit der Immuntherapie verbunden sind, müssen in Zukunft noch adressiert, letztere gegen die Kosten zu einem früheren Zeitpunkt notwendiger palliativer Systemtherapien aufgerechnet werden. In einem Positionspapier verschiedener internationaler Lungenkrebsexperten wurde die Entscheidung des Committees for Medicinal Products for Human Use (CHMP) kritisiert, die Zulassung auf Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ zu beschränken (Peters et al, Ann Oncol 2009, in press).	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Ein Herausögern der Krankheitsprogression, im Idealfall eine Remission und deren Erhalt, sowie eine damit einhergehende Verlängerung des Gesamtüberlebens, ist das vorrangige Therapieziel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC. Die konsolidierende Durvalumab-Therapie markiert hoffentlich nur den ersten großen Schritt einer sich weiteren Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und Prognose unserer Patienten.	In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegt. Somit wird für Durvalumab unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Literaturverzeichnis

S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2017 377; 20

S. Peters, U. Dafni, M. Boyer, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Ann Oncol 2019, in press

5.8 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Durvalumab ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer Platin-basierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat der G-BA Best-Supportive-Care festgelegt. Das IQWiG sieht in der Nutzenbewertung insgesamt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Begründet wurde dies mit Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens beim Gesamtüberleben und eines zusätzlich nur für Männer vorliegenden Vorteils mit beträchtlichem Ausmaß beim Schwindelgefühl. Diesen Vorteilen standen nach Aussage des IQWiG Nachteile bei Nebenwirkungen gegenüber (z.B. bei schweren immunvermittelten UEs bzw.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil vor. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahr-genommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begrün-dung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zu-gleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des End-punktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B.	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Durvalumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Februar 2019
von 11.00 Uhr bis 12.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Büchner
Frau Dr. Buschmann
Herr Dr. Ebsen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Dauber
Herr Ebner

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)** und der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr Prof. Dr. Huber
Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmer der für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Horn
Herr Dr. Kiessling

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hieke-Schulz
Herr Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Durvalumab. Heute ist es ein bisschen weniger stressig als beim letzten Mal, vor zwei Wochen, als wir innerhalb von zwei Tagen 14 Anhörungen zu absolvieren hatten. Heute haben wir nur drei; da können wir uns den einzelnen Diskussionen auch mit ein bisschen mehr Muße hingeben.

Wir haben es hier mit Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC nach einer Platin-basierten Radiochemotherapie zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Januar 2019, zu der zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, weiter die DGHO, die AIO und die DGP, dann Bristol-Myers Squibb, MSD SHARP & DOHME, Roche Pharma, Medac, die Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wie üblich wieder Wortprotokoll führen, muss ich uns gemeinsam den Tort antun, zunächst die Anwesenheit zu kontrollieren, damit das auch protokolliert ist. Ich weise ausdrücklich darauf hin, dass wir wegen des Wortprotokolls darum bitten, dass Sie jeweils das Mikrofon benutzen und Ihren Namen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Heute müssten für AstraZeneca Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Bergner, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen da sein – jawohl. Weiter sind für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Huber und Frau Professor Dr. Lüftner anwesend, dann Herr Dr. Eberhardt für die AIO – jawohl – sowie Herr Professor Grohé für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin – ja. Weiter müssten Frau Dr. Daubner und Herr Ebner für Bristol-Myers Squibb anwesend sein – jawohl –, dann Herr Dr. Erdmann und Frau Reim für Medac, ferner Herr Dr. Horn sowie Herr Dr. Kiessling für MSD – ja –, Frau Dr. Hieke-Schulz und Herr Dr. Köhler für Roche – ja –, und schließlich sind die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa da. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung und zu den aus seiner Sicht wichtigen Punkten Stellung zu nehmen. Wir sollten uns auf alle Fälle mit der Fragestellung beschäftigen, ob sich hinreichend sicher ausschließen lässt, dass Patienten im Stadium IV in der Zulassungsstudie eingeschlossen worden sind. Dann sollten wir die Frage erörtern, ob und inwieweit durch die bei einigen Patienten zu niedrig dosierte Strahlentherapie in der Vorbehandlung Unsicherheiten verbleiben. Ferner steht die Frage im Raum, ob und inwieweit anzunehmen ist, dass sich die unerwünschten Ereignisse unter den Folgetherapien zwischen den Studienarmen unterscheiden. Hier stellt sich die Frage: Wie sicher können die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen in Anbetracht der limitierten Nachbeobachtungsdauer beurteilt werden? Das ist aber selbstverständlich nicht abschließend für das, was diskutiert werden soll und muss. – Ich nehme an, Frau Büchner, Sie fangen an? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (Astra): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, liebe Mitglieder des Gremiums! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier heute zu der Bewertung von Durvalumab Stellung zu nehmen. Wir sind heute da mit Frau Dr. Buschmann

und Herrn Dr. Bergner aus der Medizin; Herr Dr. Ebsen und ich selbst kommen aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte im Wesentlichen zwei Punkte ansprechen. Zum Ersten möchte ich einmal kurz auf Durvalumab und den Stellenwert in der Versorgung eingehen, und zum Zweiten möchte ich auf die IQWiG-Bewertung und auf die aus unserer Sicht hierbei relevanten Punkte eingehen, die auch Sie, Herr Professor Hecken, schon angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Frau Büchner: Können Sie das Mikrofon ein wenig herüberziehen? Dann ist das für die Stenografin einfacher, weil wir es besser auf dem Band haben. – Danke.

Frau Dr. Büchner (Astra): So? – Dann höre ich mich auch besser.

(Heiterkeit)

Durvalumab ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, dem sogenannten NSCLC, im Stadium III. Insgesamt – das wissen Sie auch – ist NSCLC ein recht umfassend erforschtes Krankheitsbild, wobei diverse therapeutische Fortschritte auch aufgrund innovativer Arzneimittel in den vergangenen Jahren zu verzeichnen sind, wobei wir hier aber sehen, dass Überlebensvorteile bisher überwiegend im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gezeigt werden konnten. Im Stadium III, für das ja Durvalumab zugelassen ist, liegen noch keine Metastasen vor. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem potenziell kurativen Krankheitsstadium.

Trotz Erfolgen in der Radiochemotherapie wird nach wie vor der Großteil der Patienten im Anschluss an diese Radiochemotherapie progredient und geht dann häufig relativ schnell in ein metastasiertes Stadium über. In diesem befinden sich die Patienten dann meist vornehmlich in einem palliativen Therapiesetting; hier beträgt die Fünfjahresüberlebensrate nur noch 4,5 Prozent.

Bisher, vor der Zulassung von Durvalumab, stand Therapeuten und Patienten im lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium, dem Stadium III, im Anschluss an eine Radiochemotherapie keine gezielte Arzneimitteltherapie zur Verfügung. Es gab lediglich eine symptomspezifische Begleitbehandlung. Entsprechend hat ja auch der G-BA Best Supportive Care als zVT für Durvalumab definiert. In dieser Situation blieb also den Patienten und dem Arzt nicht viel mehr, als weiter abzuwarten, bis sich ein Progress und/oder Metastasen entwickelten, womit der Patient in das mit deutlich schlechteren Prognosen assoziierte Krankheitsstadium IV überzugehen drohte. Der Progress trat in dieser Therapiesituation auch häufig relativ zügig auf. Das heißt, wir haben hier einen medianen Progress bereits nach sechs Monaten, der auch, wie gesagt, häufig mit der Entwicklung von Metastasen verbunden ist.

Das war im Grunde genommen die Therapiesituation für die letzten rund 20 Jahre, in der eben keine alternative zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand. Mit der Zulassung von Durvalumab wurde genau diese therapeutische Lücke geschlossen: Mit Durvalumab findet dieser Progress nach der Radiochemotherapie im Mittel nicht mehr nach sechs Monaten statt, sondern nach zwei Jahren. Uns ist natürlich immer die hier im G-BA geführte Diskussion hinsichtlich PFS und Patientenrelevanz bewusst. Aber natürlich ist es für den Patienten von großer Bedeutung, ob seine Krankheit nach sechs Monaten oder nach zwei

Jahren voranschreitet, gerade auch in dieser Situation, da natürlich ein Progress auch immer mit einer Folgetherapie verbunden ist. Ein gleichwohl auch hier in diesem Gremium unbestrittener Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Mit Durvalumab kann eben auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten deutlich erhöht werden, und so konnte unter Durvalumab das Risiko, zu versterben, um 46 Prozent reduziert werden. Sehr anschaulich zeigt sich das auch in den 24-Monats-Daten in der PACIFIC-Studie, bei der im Placebo-Arm lediglich 54 Prozent der Patienten nach 24 Monaten noch am Leben waren, im Durvalumab-Arm hingegen 73 Prozent der Patienten.

Kommen wir jetzt zur IQWiG-Bewertung im Einzelnen. Das IQWiG hat einen erheblichen Zusatznutzen vergeben, basierend auf dem Vorteil im Gesamtüberleben und reduziert durch die negativen Effekte in den Nebenwirkungen. In vielen Einschätzungen stimmen wir mit dem IQWiG überein; einige Themen bewerten wir jedoch etwas anders. Auf diese möchte ich jetzt explizit zu sprechen kommen, so zum Ersten auf das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Zum Zweiten möchte ich einige der methodischen Anmerkungen des IQWiG zur Diagnosestellung des Stadiums III aufgreifen, wie auch von Ihnen, Herr Professor Hecken, eingangs erwähnt, sowie zur Gesamtstrahlendosis der Vortherapie, wozu wir ja auch in der Stellungnahme einige weitere Analysen und Daten nachgereicht haben.

Bezug nehmend auf das Ausmaß des Zusatznutzens möchte ich einmal etwas zur Pneumonitis sagen. Pneumonitis ist natürlich eine sehr relevante Nebenwirkung, besonders in diesem Therapiekontext. Hierbei bemängelte das IQWiG, dass wir die Ergebnisse für Pneumonitis sowie strahlenbedingte Pneumonitis separat vorgelegt hatten. Es fragte hierzu eine zusammengefasste Auswertung für die schweren UEs und SUEs an, weil die PTs zwischen diesen beiden Gruppen nur schwer zu unterscheiden seien. Diese Auswertung haben wir in der Stellungnahme für jegliche und schwere UEs, SUEs und UEs, die zum Tod führen, nachgeliefert. Hier zeigt sich, dass in der zusammengefassten Analyse von Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zu Best Supportive Care besteht. Damit haben wir aus unserer Sicht diesen Punkt vom IQWiG entsprechend adressiert und die geäußerte Kritik ausgeräumt.

Ein weiterer Punkt vom IQWiG waren die schwerwiegenden UEs, hinsichtlich derer das IQWiG die Frage aufgeworfen hat, inwieweit die berücksichtigten Endpunkte schwer oder schwerwiegend seien. Das galt für Abbruch wegen UEs, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Schwindelgefühl. Auch hierzu haben wir Daten und Unterlagen nachgereicht, die zeigen, dass mindestens 80 Prozent aller Ereignisse Grad 1 und 2 sind und damit nicht schwer oder schwerwiegend waren. Das galt im Übrigen auch für Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis. – Damit sollten auch die Unsicherheiten in Bezug auf die Annahmen des IQWiG zur Schwere ausgeräumt sein.

An dieser Stelle merke ich noch einmal an, dass die Lebensqualität und die spezifische Symptombelastung über den relevanten Therapiezeitraum rundweg zu BSC vergleichbar waren. Aus unserer Sicht ist damit eine Herabstufung des Zusatznutzens, auf diese Aspekte bezogen, nicht nachvollziehbar.

Zu den methodischen Punkten zum Krankheitsstadium der PACIFIC-Patienten: Hierzu hatte das IQWiG angemerkt, dass unklar wäre, ob Patienten in der PACIFIC-Studie sich

tatsächlich nach erfolgter Einteilung per IASLC Staging Manual im Stadium III befinden. Hier wurde aus unserer Sicht irrtümlich angenommen, dass der Passus, der sich im Studienprotokoll findet, „histologisch oder zytologisch bestätigt“, und die Nichterwähnung von bildgebenden Verfahren im Einschlusskriterium sich auf die Methode zur Bestimmung des Stadiums beziehen würde. Tatsächlich geht es aber bei diesen Punkten um die Unterscheidung von nichtkleinzelligem und kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Stadieneinteilung in Stadium II, III, IV erfolgte mittels TNM-Klassifizierung über mehrere Methoden, und dazu gehörte selbstverständlich auch die Bildgebung. Die Daten, die wir dazu ebenfalls in der Stellungnahme nachgereicht haben, zeigen, dass für 99,3 Prozent der Patienten ein sogenannter M0-Status der TNM-Klassifizierung bei Diagnosestellung und damit eben keine Metastasierung vorlag, sodass hier klar sichergestellt war, dass die Patienten im Stadium III waren.

Ein weiterer Punkt, den Sie, Herr Professor Hecken, auch angesprochen hatten, war die Gesamtstrahlendosis. Hierzu hatte das IQWiG die Frage aufgeworfen, inwieweit die Patienten gemäß der S3-Leitlinie behandelt worden seien. Die S3-Leitlinie sieht eine Dosis von 60 bis 66 Gray vor. Die PACIFIC-Studie erlaubte eine Strahlendosis von 54 bis 66 Gray. Auch hierzu haben wir noch einmal eine Auflistung nachgereicht. Sie zeigt, dass 85 Prozent der Patienten in der PACIFIC-Studie eine Gesamtstrahlendosis von 60 bis 66 Gray erhalten haben, also gemäß der Leitlinien therapiert worden sind. Auch hieraus sollten sich damit bezüglich der vorgelegten Ergebnisse keine Unsicherheiten mehr auf tun.

Aus unserer Sicht sind damit die Studienergebnisse vollumfänglich und valide zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, sodass wir in der Gesamteinordnung folgendes Bild sehen: Durvalumab ist zugelassen in einer Therapiesituation, in der es bisher für diese Patienten nach einer Radiochemotherapie keine spezifische weitere Option gab, als den Progress in eine palliative Krankheitssituation abzuwarten. Durvalumab zeigt für diese Patienten im Stadium III eine erhebliche und nie zuvor gezeigte Reduzierung des Sterberisikos um 46 Prozent. Zudem wird unter Durvalumab die Zeit bis zum medianen Krankheitsprogress von sechs auf 24 Monate verlängert.

Unter Anerkennung der Nebenwirkungen, aber eben auch unter Berücksichtigung der hier angesprochenen Aspekte zur Einordnung der Nebenwirkungen, die zumal keine Nachteile in der Symptomatik und Lebensqualität gegenüber Placebo mit sich bringen, ergibt sich aus unserer Sicht nach wie vor ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Abstufung, die durch das IQWiG vorgeschlagen wurde, ist aus unserer Sicht, nicht zuletzt auch basierend auf den nachgereichten Daten, nicht gerechtfertigt. – Damit möchte ich gerne, Herr Professor Hecken, an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte schön; und dann Herr Lenzen.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Ich möchte zunächst etwas zu den Punkten sagen, die Sie zu der Unsicherheit der Studie aufgemacht hatten, und tatsächlich noch einen Punkt ergänzen.

Zum Punkt des Krankheitsstadiums, was ja auch im Anschluss an die Publikation der Studie diskutiert wurde: Wenn ich es richtig verstanden habe, erfolgte die Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnose, also vor der Radiochemotherapie, die ja nicht Teil des Protokolls ist, sondern quasi vor Studienbeginn erfolgte. Wurde denn zum Einschluss in die Studie eine

erneute Stadieneinteilung inklusive Bildgebung vorgenommen, und kann man aus der Stadieneinteilung zur Diagnosestellung sichergehen, dass da bildgebende Verfahren eingesetzt worden sind? Das ist die erste Frage dazu.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Folgetherapien; das geht eher an die Kliniker. Sie haben ja auch Daten nachgereicht, welche Therapien als erste Folgetherapie eingesetzt worden ist. Wir hatten in der Bewertung geschrieben, dass nur knapp die Hälfte der Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, eine Immuntherapie bekamen. Tatsächlich nur 13 Prozent haben die erste bekommen, knapp 7 Prozent haben im BSC-Arm eine zielgerichtete Therapie bekommen, und knapp ein Drittel hat eine zytotoxische Chemotherapie bekommen. Dazu ist meine Frage: Würde das dem heutigen Therapiestandard in dieser Population entsprechen, da man weiß, dass nach Progress – nach Progress ist Stadium III, also vornehmlich Metastasierung; das hatten Sie ja eben auch gesagt, Frau Büchner –wieder viele Therapieoptionen zur Verfügung stehen, oder würde man da nicht eher ein anderes Bild erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen zunächst mit dem pU an. – Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (Astra): Zu Ihrer Frage, ob nach Abschluss der Radiochemotherapie ein Re-Staging gemacht wurde: Generell gab es ja Einschlusskriterien für den Start der Studie mit Durvalumab gegen Best Supportive Care, und hierbei war ein entsprechendes Einschlusskriterium, dass mindestens ein „Stable Disease“ vorliegen musste, um die Patienten dann zu randomisieren. Mit dieser Einteilung war natürlich auch definiert, dass per RECIST-Kriterien das Ansprechen auf die vorherige Radiochemotherapie klar definiert sein musste. Damit gab es eine Bildgebung, und damit gab es auch den Nachweis einer Nichtprogression und somit eigentlich auch den eindeutigen Nachweis eines nicht vorliegenden anderen Stadiums.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine kurze Nachfrage. Das heißt aber, dass die ursprüngliche Stadieneinteilung außerhalb des Protokolls erfolgt ist? Die Frage ist eben: Können Sie sicherstellen, dass tatsächlich auch die Stadieneinteilung gemäß bildgebender Verfahren durchgeführt worden ist, wenn es nicht Teil des Protokolls war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Wie schon im Eingangsstatement erwähnt, haben wir für alle Patienten das Listing auch für den Metastasenstatus und da, wie erwähnt, für 99,3 Prozent der Patienten den Status M0. M0 ist nur definiert, wenn auch entsprechend eine Bildgebung vorgelegt wurde. Damit ist auch das Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie eindeutig definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt zweiter Teil: Kliniker, BSC. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben eine ganze Reihe von kleinen Punkten an der Studie kritisiert; das ist wohl aus der Stellungnahme deutlich geworden. Insgesamt ist es

schon extrem beeindruckend, hier ein Hazard Ratio für Überleben von 0,54 zu haben. Das sehen wir selten; und ganz grundsätzlich ist es das, wohin wir wollen. Das ist die Gruppe der Patienten, die mit einem solchen Hazard Ratio wirklich sehr viel länger lebt, als wenn wir das am Ende in der Drittlinientherapie noch einsetzen.

Die Postprogressionstherapie in der Publikation war ursprünglich sogar nur mit 22 Prozent angegeben worden; jetzt ist es etwas höher. Grundsätzlich würden wir erwarten, dass heute deutlich mehr Postprogressionstherapien, also im Stadium IV, erfolgen. Wir wissen, dass wir durchaus Patienten verlieren, die in schlechtem Allgemeinzustand kommen, auch im Nichtkleinzeller im Stadium IV; trotzdem wird die Mehrzahl behandelbar sein.

Insofern, Herr Vervölgyi, Ihren Kommentar, dass wir heute mehr behandeln wollen, würden wir ausdrücklich so sehen. Wir würden uns auch ausdrücklich wünschen, dass das dokumentiert wird; denn die kritische Frage ist: Ist ein Immuncheckpointinhibitor nach Durvalumab wirksam oder nicht? Das heißt, die Frage ist auch: Wonach geht man hinterher? Wir haben ja auch in unserer Stellungnahme festgestellt, es ist sicher insofern ein Ungleichgewicht da, dass mehr Patienten in der Kontrollgruppe einen Immuncheckinhibitor bekommen haben als in der Verum-Gruppe; zumindest ist es möglich, dass es so ist. Es kann einen anderen Einfluss haben. Aber die Dokumentation zur Postprogressionstherapie wäre hier von höchster Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Ja, bitte schön, Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Eine ganz kurze Bemerkung noch zu dem Kritikpunkt des IQWiG bezüglich der Strahlentherapiedosis: Ich bin kein Strahlentherapeut; ich glaube, wir haben auch leider keinen Strahlentherapeuten hier. Ich arbeite seit 30 Jahren mit meinem Strahlentherapeuten in Essen wirklich sehr vertrauensvoll zusammen und habe einiges gelernt. Eines, was ich gelernt habe, ist der Fakt, dass es Tumoren gibt, die man nur mit 54, 56 Gray, manchmal sogar mit 50 Gray bestrahlen kann, wenn das Mediastinum zu stark befallen ist oder wenn die Tumoren sehr zentral am Mediastinum liegen. Das heißt, die vorliegende Leitlinie kann ja nicht bedeuten, dass wir jetzt jeden Patienten mit über 60 Gray bestrahlen müssen, wenn wir ihn dadurch einem hohen Risiko aussetzen. Es gibt also immer eine kleine Gruppe von Patienten im Stadium III, die automatisch etwas weniger Strahlendosis bekommen müssen, weil es bei der Planung aufgrund der Schonung der Risikoorgane Lunge und Herz dann notwendig ist – ich gebe das zu bedenken –, sodass eigentlich die Situation in der Studie relativ gut die Realität abbildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grohé vielleicht dazu?

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Ich schließe mich dem an. Also, die Strahlentherapiedosis variiert in Abhängigkeit von der mediastinalen Befallsituation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, auch okay? – Gut. – Dann habe ich Herrn Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Könnten Sie einmal darstellen, welche bildgebenden Verfahren für das Staging genau eingesetzt wurden, vor dem Hintergrund, dass die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen auch kritisiert hatten, dass kein kraniales MRT, keine Skelett-Szinti und kein Pad-CT eingesetzt worden sei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (Astra): Wie wir es eben schon besprochen haben, war das ja ein Vorgang vor der Studie. Per Protokoll war eben definiert, das entsprechende Staging Manual in der 7. Edition mit all den Vorgaben zu befolgen, die dort von MRI-CT bis PET-CT reichen. Wir können aber nicht klar definieren, was konkret bei jedem einzelnen Patienten getan wurde. Aber ich sage es noch einmal: Für alle Patienten ist dokumentiert, welchen Metastasenstatus sie hatten, und damit ist auch sicher davon auszugehen, dass sie im Stadium III waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Dies hier war eine multizentrische internationale klinische Studie. Standen denn diese Verfahren überhaupt an allen Standorten gleichermaßen zur Verfügung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Da sind wir in der positiven Situation, dass wir hier zum einen internationale Studienzentren haben, die unter dem Aspekt sehr hoher Qualität für solche Studien selektioniert werden, und dass zum anderen dieses Staging Manual international gültig ist. Von daher ist davon auszugehen, dass mit einer hohen Sicherheit auch die entsprechenden Verfahren in den Studienzentren vorrätig waren. Zu 100 Prozent sicher kann man auch in dieser Situation aber nicht sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe auch noch eine Frage zu den Stadien. Da ist ja anfangs gesagt worden, zugelassen im Stadium III; so habe ich es zumindest verstanden. Im Anwendungsgebiet steht das allerdings nicht; da wird kein Erkrankungsstadium genannt. Das heißt, es wäre ja eigentlich auch denkbar, dass es für Patienten im Stadium I und II zugelassen ist, die inoperabel sind. Könnten die Kliniker vielleicht dazu eine Auskunft geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Das, so muss man sagen, war aber nicht das Ziel der Studie. Da würde ich die Patientenpopulation durchaus so einschätzen, dass hier wirklich nur Stadium III drin gewesen ist. Wir können jetzt hier nicht eine Aussage für Patienten treffen, die im Stadium II andere Kriterien, andere Komorbiditätskriterien, erfüllen und deshalb vielleicht nicht kurativ behandelbar sind. Ich glaube, da muss man wirklich unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGHO): Ich würde das noch weiter ausführen wollen. Wir wissen zum Beispiel von der adjuvanten Therapie, dass die Effektivität und auch Toxizität in der Balance in Stadium I und II anders ist. Das heißt, wir können nicht vom Stadium III auf die Stadien II und I rückschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Nell? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, an den pU und an die Kliniker. Zum einen betrifft es noch mal die Strahlentherapiedosis. Sie, Herr Dr. Eberhardt, und Sie, Herr Professor Grohé, wiesen darauf hin, dass ein Teil der Patienten wegen der bewegten Organe, die ins Bestrahlungsfeld hineinkommen, die kumulative Gesamtdosis von mindestens 60 Gray eben nicht erreichen kann. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer lautet: Waren sie von vornherein mit einer Maximaldosis von unter 60 Gray geplant, oder ist es sozusagen etwas, was unter der Strahlentherapie dann abgebrochen wurde?

Die zweite Frage, die ich darüber hinaus habe, betrifft die Pneumonitis. Sie hatten jetzt Daten nachgereicht für Pneumonitis, und das ist auch eine typische Folge der Strahlentherapie. Eine Pneumonitis tritt ja zu einem bestimmten Zeitpunkt auf. Meine folgende Frage richte ich auch noch mal an die Kliniker: Wie sind Ihre Erfahrungen, ist die Unterscheidung zwischen einer strahlenbedingten Pneumonitis und einer anderen wirklich nicht möglich, oder ist sie aus klinischer Sicht möglich?

Die zweite Frage bezieht sich auf Folgendes: Das Zusammenwirken von Strahlentherapie und Immuntherapien bezüglich des Pneumonitisrisikos wird ja diskutiert; dazu gibt es auch ein Papier von der DEGRO. Wie schätzen Sie das aus klinischer Sicht ein, auch vielleicht ein bisschen im Vergleich zu anderen Immuntherapien? Es wird ja das Risiko diskutiert, dass es da einen überadditiven Effekt bezüglich der Pneumonitis gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Erste Frage an den pU, dann an Herrn Professor Huber.

Herr Dr. Bergner (Astra): Zur Frage der Strahlentherapiedosis: Es war per Protokoll vordefiniert, dass die Range, so wie genannt, zwischen 54 und 66 Gray liegen konnte. Wir haben keine Information dazu vorliegen, ob es im Verlaufe bei dem einzelnen Patienten eine Adjustierung aufgrund seines körperlichen Status oder des Tumorstatus gab, ob es eine Anpassung daran gab.

Ich würde noch einmal kurz zur Indikation für Durvalumab ergänzen: Im Indikationstext ist eindeutig vorgeschrieben „lokal fortgeschritten“, und das ist nach der damaligen TNM-Klassifikation IIIa und IIIb als Stadium. Also, wir haben eindeutig die Indikationsstellung für das lokal fortgeschrittene Stadium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGHO): Zum Thema Strahlenpneumonitis: Es ist leider relativ schwierig. Normalerweise tritt die Strahlenpneumonitis im Bestrahlungsfeld auf – aber sie kann auch außerhalb auftreten –, und sie tritt in einem Zeitraum von kurz nach der Bestrahlung bis sechs Monate nach der Bestrahlung auf. Von der Theorie her kann es natürlich eine Verstärkung der Strahlenreaktion durch die Immuntherapie geben. Also, insofern ist es schwierig, es sauber auseinanderzuhalten. Wenn natürlich eine Pneumonitis auf der anderen, nicht bestrahlten Seite, auftritt, ist dies eher durch die Immun- und nicht durch die Strahlentherapie bewirkt. Aber wie gesagt: eher, nicht eindeutig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich noch Herrn Eberhardt und dann Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur noch mal kurz auf die Strahlendosis eingehen. Um es noch mal klar auszudrücken – vielleicht habe ich mich nicht ganz deutlich ausgedrückt –: Selbstverständlich werden die Patienten primär auf eine simultane Chemostrahlentherapie mit einer Dosis geplant, wobei die Zieldosis 60 Gray sein sollte. Das sagt der Strahlentherapeut. Er ist aber auch abhängig von seinem Strahlenphysiker, der ihm die Planung ausrechnet, und wenn er berechnet, dass die Strahlendosis für die Normalgewebe, für das gesunde Normalgewebe Lunge, zu hoch wird, dann wird das zurückgefahren. Das heißt, die primäre Planung ist auch eine simultane Chemostrahlentherapie über 60 Gray. Aber das kann beim individuellen Patienten bedeuten, dass es weniger ist. Das ist die Realität.

Wir selbst haben auch noch viel nach simultaner Chemostrahlentherapie operiert. Selbst wenn Sie 45 Gray nehmen oder 50 Gray, haben Sie in der Kombination mit Chemotherapie schon 25 bis 30 Prozent pathologisch komplette Remission. Der kurative Effekt bleibt also erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grohé, bitte.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Vielleicht noch mal, Frau Müller, zu dem Thema, was dann wichtig ist. Im Standard in Deutschland ist es durchaus so, dass der Strahlentherapeut mittlerweile während der laufenden Strahlentherapie readjustiert, abhängig davon, ob die Tumormasse kleiner geworden ist. Er readjustiert dann auch die komplette Strahlendosis in Abhängigkeit, um Toxizitäten zu vermeiden. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt: Wir müssen zwischen einer Systempneumonitis, vielleicht induziert durch immunonkologische Medikamente, und einer postradiogenen lokalen Pneumopathie unterscheiden, die natürlich durch ältere Verfahren häufiger aufgetreten ist. Aber durch moderne Verfahren, beispielsweise IMRT, versucht man das zu vermeiden, also die Lokalreaktion, die durch die Strahlentherapie induziert wird, zu reduzieren. Das sind also zwei verschiedene Entitäten, die sinnvollerweise auch irgendwie unterschiedlich auftreten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Folgetherapien. Herr Wörmann, Sie sprachen eben eher von der Häufigkeit der Folgetherapien. Das heißt, man würde erwarten, dass eigentlich mehr Patienten eine Folgetherapie bekommen. Meine Frage bezog sich eben auch noch auf die Verteilung der Folgetherapien, also auf die Art der Folgetherapien für verschiedene Möglichkeiten dann auch im fortgeschrittenen Stadium, Stadium IV: Immuntherapien, zielgerichtete Therapien, je nachdem, oder auch noch Chemotherapien. In dem Fall ist es so, dass viele Patienten eine Chemotherapie und nur wenige Immuntherapie oder zielgerichtete Therapien bekommen haben. Wie sehen Sie das damit?

Außerdem habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar ebenfalls zur Pneumonitis. Sie haben die Daten nachgereicht, zusammengefasst zu den Pneumonitiden und der strahlenbedingten Pneumonitis. Dazu habe ich eine Rückfrage, denn

aus unserer Sicht können die Ergebnisse so nicht ganz plausibel sein, weil allein bei den unerwünschten Ereignissen gesamt unter der strahlenbedingten Pneumonitis im Durvalumab-Arm 47 Patienten ein Ereignis haben, während es in der Zusammenfassung aber nur 35 sind. Das passt aus unserer Sicht irgendwie nicht ganz zusammen. Vielleicht können Sie das noch mal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beginnen wir mit Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Antwort ist differenzierter. Die Studie wurde von 2014 bis 2016 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren Immun-Checkpoint-Inhibitoren gerade erst eingeführt und gehörten nicht zum Standard. Sie waren zu diesem Zeitpunkt erst für die Zweitlinientherapie im Stadium IV zugelassen. Insofern wird es schon passen, dass es deutlich weniger waren, als wir heute hier sehen.

Der zweite Punkt: Wenn Sie nach gezielten Therapien fragen, so beträfe dies eGFR (?), wenn Sie es ganz gezielt nehmen. Das wäre sowieso eine kleine Gruppe. Dann könnten wir unter der gezielten Therapie von den zugelassenen nur noch Ramucirumab und Nintedanib mit hineinnehmen. Das ist nicht so wahnsinnig populär geworden; das haben wir hier ebenfalls öfter diskutiert. Die Unterschiede sind zwar signifikant, aber auch nicht so, dass dies für jeden Patienten geeignet wäre. Ich glaube, es ist schon korrekt zu sehen, dass die Chemotherapie der Standard war, und dann gab es ein Add-on. Ich glaube, wenn wir es heute machten, dann sähen wir die Immuncheckpointinhibitoren mit 80 bis 90 Prozent an erster Stelle. Aber 2014? – Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Zu Ihrer Frage zu den Pneumonitiden und der zusammengefassten Analyse, die wir mit der Stellungnahme noch mal eingereicht haben: Ja, tatsächlich gibt es da eine Diskrepanz. Sie bezieht sich darauf, dass in der Analyse, die wir jetzt erneut eingereicht haben, explizit nochmals die nachadjustierten Events eingegangen sind, die als „immun mediated adverse events“ der Pneumonitiden berechnet wurden, und zwar in diesen drei Kategorien, wie besprochen. Wir sehen dort keine signifikanten Unterschiede.

Generell auch noch mal zur Einordnung für die Pneumonitiden insgesamt: Die Patienten kommen ja aus einem sehr harten Therapieregime, einer Radiochemotherapie. Wir sehen die Effekte, dass auch lang anhaltend noch Pneumonitiden oder per se Strahlenpneumonitis auftreten können. In diesem Kontext zu sehen, welches Nebenwirkungsspektrum Durvalumab als immunonkologische Substanz bringt, ist eigentlich sehr beeindruckend. Wenn man die Gesamtinzidenz von Grad-3-Nebenwirkungen nur mit 6 Prozent mehr gegenüber Best Supportive Care sieht, dann muss man das tatsächlich auch noch einmal in den Kontext stellen. Wir sehen also die Effekte; sie ergeben sich aus dem Wirkmechanismus von Durvalumab, aber sie sind in dem betreffenden Kontext eigentlich noch äußerst mild und moderat, besonders wenn man sieht, dass ungefähr 80 Prozent der Nebenwirkungen wirklich Grad 1 und 2 betreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Sie haben gerade gesagt, dass Sie sie auf die immun mediated UEs eingegrenzt haben. Nun ist es ja so, dass wir an dieser

Stelle verschiedene Arten von Pneumonitiden zusammengefasst haben, also nicht unbedingt nur immunvermittelte, sondern auch die durch die Radiochemotherapie bedingten, und es hier natürlich darum geht, ein ganz gezieltes UE herauszugreifen, nicht ein auf seine Ätiologie bezogenes UE. Wäre es nicht sinnvoller, in dieser Situation tatsächlich alle Ereignisse zu betrachten und nicht die, die erst einer gewissen Selektion unterliegen, nämlich der Unterscheidung, ob die betreffenden Patienten mit Corticosteroiden etc. behandelt worden sind? Eigentlich geht es ja doch darum, dass man tatsächlich die Pneumonitis betrachten möchte und dann auch wirklich alle braucht. Gerade bei den strahlenbedingten Pneumonitiden würde ich es gar nicht erwarten, und genau da war ja auch der Effekt zuungunsten von Durvalumab zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner, dann Frau Lüftner und anschließend Herr Eberhardt.

Herr Dr. Bergner (Astra): Generell: Für die Pneumonitiden haben wir jetzt verschiedenste Analysen in unterschiedlichstem Kontext vorgelegt, auf SOC- und PT-Ebene Grad 3, Abbruch etc. pp. Es bildet sich insgesamt das Bild, das ich eben beschrieben habe. Für die Bewertung können wir auch noch mal gucken, inwieweit wir die Analysen – so, wie Sie sie jetzt gerade genannt haben – gegebenenfalls auch noch mal aufheben können, um quasi alle Pneumonitiden nach den Kategorien zu analysieren und zu schauen, was da die Effekte sind. Man kann das natürlich nicht abschätzen, aber wir sehen ja häufig, in jeder Analyse, die wir gemacht haben, in den schweren Nebenwirkungen der Pneumonitiden bisher keine signifikanten Effekte. Deswegen können wir gegeben gerne auch diese Analyse nochmals versuchen nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt zu der Frage noch Wortmeldungen von Frau Lüftner und Herrn Eberhardt, und dann ist Herr Köhler wieder an der Reihe.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Diese Pneumonitis-Fokussierung ist schwierig zu lösen, denn es ist bildgebend nicht wirklich voneinander zu trennen, auch therapeutisch nicht, da beide – ich sehe jetzt immun related oder strahlentherapiebedingt – sozusagen durch Steroide zu behandeln sind. Man bräuchte dann wirklich langfristige Verläufe von Lungenfunktionen, um dem vielleicht etwas näherzukommen. Das ist aber klinisch nicht realisierbar. Das heißt, es bleibt wahrscheinlich ein gewisser okkult Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Zur Pneumonitis will ich nicht mehr viel sagen, nur soviel: Die Perzeption der Fachexperten war eher, dass wir mit mehr Pneumonitis oder schwerwiegender Pneumonitis in der Studie gerechnet haben. Also, wir sind von den Endergebnissen der Studie eher positiv überrascht.

Ich will aber noch auf eines eingehen. Die Perzeption des IQWiG, dass diese Patienten nach einer Chemostrahlentherapie genauso zu behandeln wären wie sonst Stadium-IV-Patienten, ist falsch. Sie müssen von Folgendem ausgehen: Darunter sind ja auch viele Patienten, die innerhalb der ersten sechs bis acht Monate einen Progress bekommen. Diese Patienten sind dann formal im Stadium IV. Aber da sind viele dabei, die auch Hirnmetastasen bekommen, es sind viele dabei, die noch sehr stark durch die Toxizität der Chemostrahlentherapie

beeinflusst sind, und außerdem ist die konventionelle Chemotherapie, die als simultane Chemo- und Strahlentherapie gegeben wurde, noch gar nicht so lange her.

Diejenigen Patienten, die so früh rezidivieren, haben eine unglaublich schlechte Prognose, und das sind auch viele von denen, die wir manchmal bei einem so schlechten Allgemeinzustand gar nicht mehr mit einer konventionellen Chemotherapie behandeln können. Sie können also eher ein bisschen mit Patienten im Stadium II vergleichen, die Sie operieren, bei denen Sie dann auch nicht 100 Prozent als Stadium IV ansehen können, wenn sie rezidivieren, sondern Sie behandeln, wenn Sie Glück haben, dann auch nur ungefähr 60 Prozent oder 70 Prozent. Also, diese Perzeption ist falsch.

Herr Dr. Vervölgyi: Das habe ich ja eben gefragt. Es ging ja darum, ob man heutzutage in dieser Situation mehr Patienten eine Folgetherapie geben würde. Jetzt entnehme ich Ihren Ausführungen, dass das eher nicht so sein sollte. Besteht da nicht ein gewisser Widerspruch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind zwischen 20 und 70 Prozent: 22 Prozent in dem publizierten Paper, Herr Eberhardt sagt, 60 bis 70 Prozent. Das wird der Realität ziemlich nahekommen, also deutlich höher, als in der Studie dokumentiert. Aber mit der Zahl, die wir gesagt haben, liegen wir meines Erachtens gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Nach einer neueren oder ganz neuen Übersichtsarbeit zu den Checkpointinhibitoren verursachen sie ja nahezu 100 Prozent Autoimmunnebenwirkungen. Wie ist das bitte bei vorher bestehenden Autoimmunerkrankungen? Gibt es dazu Patienteneinschlüsse bzw. Aussagen, oder hat man sie per se gleich ausgeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum einen ist diese Formulierung genau korrekt: Das, was wir sehen, sind Autoimmunphänomene; das ist ganz weitestgehend Labordiagnostik und sind keine Autoimmunkrankheiten. Wir haben in der initialen Phase – das haben wir sogar in unsere Leitlinien hineingeschrieben – Patienten mit Autoimmunphänomenen aus dieser Gruppe herausgenommen. Inzwischen würden wir Patienten, die zwar mal Autoantikörper hatten, aber keine Autoimmunerkrankung haben, heutzutage nicht mehr von der Immuncheckpointtherapie ausschließen, sie aber entsprechend engmaschig monitorieren. Es ist zum Beispiel Standard bei uns, dass ein Patient immer hinsichtlich TSH gemonitort wird, weil Schilddrüse ein großes Thema ist. Wir sind also etwas großzügiger geworden, weil wir sonst sehr viele Patienten nicht in diese Therapien hineinbringen könnten, und richten uns im Moment sehr dominierend nach der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay? – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Müller: Ich will noch eine Frage zu dem Procedere beim Staging stellen. Ich habe das jetzt so verstanden, dass das ursprüngliche Staging vor Beginn der Radiochemotherapie und nach den üblichen Vorgaben erhoben wurde, nicht nach Studienprotokoll. Da ist meine

Frage an die Kliniker: Was ist in der Klinik Standard? Oder vielleicht noch eine andere Frage: Gibt es Situationen, in denen keine Bildgebung zumindest vom Schädel, von den Knochen und der Leber in irgendeiner Art und Weise gemacht wird?

Eine weitere Frage: Wenn ich es richtig verstanden habe, erfolgte nach der Radiochemotherapie ein Re-Staging nach RECIST. Könnten Sie noch mal bestätigen, ob ich das so richtig verstanden habe, und vielleicht auch nochmals ganz kurz darauf eingehen, wie das dann genau erfolgte, welche Bildgebung da involviert ist usw.?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann und dann Herr Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten auch in unserer Stellungnahme angemerkt, dass das Staging bei uns etwas umfangreicher sein würde. Trotzdem glaube ich, dass die Differenz zwischen dem, was herauskäme, nicht sehr hoch ist, ganz konkret aus zwei Gründen: Jeder Patient mit einer neurologischen Symptomatik würde auch in der Studie sicherlich schon wahrgenommen worden sein und hätte eine bildgebende Diagnostik des Schädels bekommen. Bei uns gehört es aber zum Standard, nachzugucken, ob das so ist.

Zu den Knochenmetastasen: Die große Mehrzahl der Patienten ist symptomatisch; dann würde man es sowieso wissen. Zudem ist ein wesentlicher Teil der Wirbelsäule natürlich als Knochen mit zentraler ossärer Manifestation in den CT- und MRT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen enthalten. Das heißt, offen sind entweder Patienten, die in neurologischer Hinsicht asymptomatisch sind und doch eine okkulte Hirnmetastase hätten, oder Patienten, die außerhalb des von der bildgebenden Schnittbilddiagnostik erfassten Bereiches trotzdem Knochenmetastasen haben. Da bleiben dann nicht mehr so viele. Trotzdem kann es sein, dass in Deutschland eine kleine Gruppe von Patienten, die in der Studie eingeschlossen werden, vorher ausgeschlossen worden wären, weil sie ein Stadium IV hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Zum zweiten Teil, zum Re-Staging, habe ich noch eine Frage. Das muss der pharmazeutische Unternehmer beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Wie vorhin bereits erwähnt: Es fand kein Re-Staging statt. Man hat nur via RECIST-Kriterien definiert, ob es ein Ansprechen auf die vorherige Radiochemotherapie gab und damit die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt worden sind.

Frau Dr. Müller: Wenn das bei allen Patienten erfolgt ist – habe ich das richtig verstanden? –, was genau wurde nach RECIST gemacht? Ich weiß ja nicht, welche RECIST-Version Sie verwendet haben. Vielleicht können Sie kurz sagen, was Sie gemacht haben. Das wäre ja wichtig.

Frau Dr. Buschmann (Astra): Für alle Patienten wurden Daten zum besten Ansprechen bzw. Complete Response, Partial Response und Stable Disease erfasst. Für 99 Prozent der Patienten ergaben die Daten, dass kein Progress vor Einschluss in die Studie stattgefunden hat.

Frau Dr. Müller: Welche Bildgebung war zur Bestimmung eben dieser Parameter involviert, die Sie gerade genannt haben? Können Sie das noch mal ganz kurz darstellen?

Herr Dr. Bergner (Astra): Also, quasi nach RECIST-Kriterien in den gegebenen Situationen ist als Best Case PET-CT vorgegeben, aber auf jeden Fall CT und MRI.

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ganzkörper oder nur Thorax?)

– Generell ist es so, dass wir in den RECIST-Kriterien hauptsächlich den Thorax untersuchen. Wir haben aber quasi in der Studie, wie Sie gesehen haben, ebenfalls den Endpunkt „Time to distant metastasis“, bei dem explizit auch Hirnmetastasen mit erfasst worden sind. Beim Auftreten neuer Läsionen gibt es auch den Anteil, bei dem wir sehen, dass auch unter Best Supportive Care doppelt so viele neue Läsionen im Hirn auftreten, sodass wir quasi davon ausgehen, dass wir definitiv Hirnmetastasen über den Verlauf der Studie erfassen und dass der Anteil, selbst wenn er als Baseline-Charakteristik gegeben wäre, für die Patienten der Gesamtstudie deutlich unter 10 Prozent liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Mir ist jetzt immer noch nicht ganz klar, ob zu Beginn der Studie, also mit Einschluss in die Studie, sozusagen mit Beginn der Studientherapie, bei Feststellung der Einschlusskriterien standardmäßig ein MRT oder CT des Schädels gemacht wurde oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Hirnschädel-CT ist nicht per se 100 Prozent definiert für jeden Patienten.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur mal kurz aufgrund unserer Erfahrung aus der Praxis ergänzen. Wenn Sie eine simultane Chemostrahlentherapie im Stadium III machen, dann haben Sie wirklich weniger als 10 Prozent, die nach drei Monaten – wir reden ja hier von diesem Zeitpunkt zwischen drei und dreieinhalb Monaten, zu dem dann die Entscheidung für die Studienteilnahme gefällt wird –, gerade zu diesem Zeitpunkt, eine zerebrale Metastasierung haben. Zu diesem Zeitpunkt ist das noch relativ klein. Das wäre etwas anderes, wenn wir bis zwei Jahre gingen; denn in diesem Zeitraum – sagen wir mal, von vier Monaten bis zwei Jahre – kommen dann kumulativ viel mehr Hirnmetastasen. Das heißt, zu diesem primären frühen Zeitpunkt ist das unkritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, wollten Sie ergänzen? – Nein, das war keine Wortmeldung. – Okay. – Frau Müller, ja, bitte.

Frau Dr. Müller: Darf ich mal zusammenfassen, weil es ja relativ komplex ist? Wir hätten jetzt praktisch eine gewisse Unsicherheit insbesondere durch Patienten, die bei dem primären Staging neurologisch unauffällig waren, aber schon ZNS-Metastasierung haben – das sind wahrscheinlich nicht viele, habe ich gehört, aber sie gibt es –, und eine weitere Unsicherheit durch Patienten, die möglicherweise unter der primären Radiochemotherapie, die nicht Teil der Studie war, schon eine neue ZNS-Metastasierung entwickelt haben, aber eben nicht standardmäßig mit Einschluss in die Studie daraufhin noch einmal untersucht

wurden, eine Gruppe, die auch laut Ihrer Aussage, Herr Dr. Eberhardt, eine relativ kleine Gruppe ist. – Habe ich das richtig zusammengefasst, oder habe ich etwas vergessen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das würde ich genauso sagen. Wir haben die Daten für uns so interpretiert, dass es potenziell aus der Studie ein paar Patienten gibt, die in Deutschland nicht mit Durvalumab behandelt worden wären, weil sie schon im Stadium IV identifiziert worden wären.

Wenn wir uns die Daten anschauen, dann erkennen wir, dass die Datenlage hier für Stadium IV, was die Gesamtüberlebenszeit angeht, deutlich besser ist, als wir das von den Nivolumab- und Pembrolizumab-Studien in Kombination mit Chemotherapie kennen. Das heißt, potenziell kann in der Studie eine Gruppe von Patienten drin sein, von der wir aber dann denken würden, dass sie zwar auf Immuncheckpointinhibitoren ansprechen, aber deutlich weniger als die Gesamtgruppe hier in Stadium III, sodass wir tendenziell eher den Eindruck haben, dass die Stadium-III-Patienten eine deutlich stärker verlängerte Überlebenszeit haben, als wir das im Stadium IV kennen. Da sehen wir auch ein Hazard Ratio, das gut ist, aber nicht so deutlich, wie es hier ist, Zudem bekämen es die meisten in Kombination mit Chemotherapie, während nur die Gruppe mit über 50 Prozent eine Monotherapie erhielt. Das heißt, wir hätten jetzt für uns gesagt: Vielleicht wird der Effekt von Durvalumab unterschätzt, wenn die Stadium-IV-Patienten mit drin sind und darunter dann vielleicht solche mit einer extrem hohen Expression von PD-L1 waren, die besonders gut hätten ansprechen können. Ich glaube aber, dass das eine kleine Gruppe wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel und dann noch mal Herr Köhler.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte auch noch auf eine verbliebene Unklarheit eingehen. Es geht noch mal um die Pneumonitis, also zusammengefasst. Ist es denkbar, dass es da ein erhöhtes Risiko aufgrund einer Interaktion zwischen PD-L1 und Bestrahlung gibt? Die Zahlen, so wie Sie sie jetzt zusammenfassend präsentiert haben – es ist ja diagnostisch schwierig voneinander zu trennen –, zeigen eigentlich keinen Nachteil. Wie erklärt man sich dann aber die erhöhten Studienabbrüche aufgrund von Pneumonitis? Das ist ja ein ganz deutlicher Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache das allgemein; auf die Zahlen kann ich jetzt im Einzelnen nicht eingehen. Mit insgesamt wohl 30,6 Prozent Grad 3/Grad 4-Pneumonitis ist die Rate nicht hoch. Zum einen nehmen wir Pneumonitis sehr ernst, aber wegen der Immuncheckpointinhibitoren, nicht alleine wegen der Strahlentherapie. Es gibt eine hohe Sensibilität, weil das so eine kritische, die Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkung der Immuncheckpointinhibitoren war. Erinnern Sie sich: Bei dem Melanom haben das sogar die Dermatologen hier diskutiert. Also, wir sind sehr glücklich, dass es sich über unser Fachgebiet hinaus herumgesprochen hat, dass das kritisch ist.

Grundsätzlich ist auch denkbar, dass das Pneumonitisrisiko durch die Kombination von Radiotherapie erhöht ist. Wir haben ja auch schon diskutiert, dass Strahlentherapie PD-L1-Expression hoch exprimieren kann, und das würde dann nicht nur den Tumor betreffen.

Grundsätzlich glaube ich, dass das Risiko höher sein kann – dazu habe ich jetzt allerdings im Stadium III keine eigenen Zahlen –, aber wahrzunehmen auf jeden Fall. Es gehört für uns zum empfindlichen Monitoring dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung? – Keine. Dann Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ganz klar ist mir trotzdem nicht, warum es dann in dem Durvalumab-Arm zu einer ziemlich erhöhten Rate von Studienabbrüchen aufgrund von Pneumonitis gekommen ist – ich glaube, es waren 15 von 36; ich habe jetzt die Zahlen nicht im Kopf –, während es im Vergleichsarm nur 1 bis 2 waren, die abgebrochen haben; beide sind ja bestrahlt worden. Vielleicht kann der pU das auch noch mal darlegen, wie Sie sich das erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Bergner (Astra): Generell vergleichen wir, wie schon im Eingangsstatement und auch jetzt erwähnt, quasi Durvalumab gegen Best Supportive Care, also eine aktive Substanz, eine immunonkologische Substanz, gegenüber einer symptomorientierten Therapie. Wir sehen mehr Nebenwirkungen; das stellen wir gar nicht infrage. Wir sehen besonders ein vermehrtes Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen; sie sind in ungefähr 80 Prozent der Fälle moderat. Sobald es in Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 geht, sehen wir klar definierte Kriterien auch in der Fachinformation, was zu tun ist. Speziell bei der Pneumonitis Grad 3 steht in der Fachinformation, dass dann die Therapie zu unterbrechen sei. Generell zeigt sich in diesem Setting eine Abbruchrate von 16 Prozent gegenüber 5 Prozent bei Best Supportive Care: Ich glaube, das ist immer noch ein in Relation zu dem Therapiesetting der Vortherapie der Patienten sehr, sehr niedriger Wert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGHO): Es ist wohl unbestritten, dass mehr Nebenwirkungen auftreten. Der Punkt ist, dass wir weniger Nebenwirkungen haben, als wir eigentlich erwartet hatten. Natürlich gibt es eine Interaktion zwischen der auch immunologisch bedingten Strahlenpneumonitis und einer PD-L1-Inhibition; aber ich denke, in der Summe ist es weniger, als wir erwartet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ganz kurz eine Ergänzung: Im Rahmen einer Studie würden wir das natürlich immer sehr sensibel betrachten, so wie es hier gemacht worden ist. Wir würden heute aufgrund unserer Erfahrungen – wir sind jetzt auch schon wieder drei, vier Jahre weiter – zum Beispiel bei einer ganz milden Pneumonitis einfach Corticoid geben und die Immuntherapie weiterführen. Im Rahmen einer solchen Studie ist man jedoch hoch sensibel. Aber wir haben heute die Erfahrung, auch aufgrund unserer Patienten im Stadium IV, dass man durchaus Corticoide geben kann und die Immuntherapie dennoch wirkt. Das war zu dem Zeitpunkt auch so, dass wir eh dachten: Wenn wir Kortison unter der Immuntherapie geben müssen, dann wirkt die Immuntherapie nicht. Daher hat man da auch schneller mal gesagt: Dann setzen wir lieber ab. Aber heute würden wir das in der Klinik eher unkritischer sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu gibt es nicht. – Herr Köhler, dann sind Sie wieder dran.

Herr Dr. Köhler: Ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Wäre die Detektion von Hirnmetastasen ein Kriterium zum Ausschluss der Therapie, oder würden Sie dann weitermachen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Auftreten von Hirnmetastasen unter einer Therapie ist jetzt grundsätzlich – – Wenn es unter Durvalumab passieren würde, wäre das ein Abbruchkriterium, weil es Progress unter Therapie wäre, falls das die Frage ist. Oder zum Zweck der Studie hier, das war ja die ganze Zeit die Frage mit der Metastasierung, mit dem Staging: Wenn es vorher detektiert worden wäre, dann wäre ein Patient von vornherein in den Standard des Stadium IV gekommen, also potenziell Strahlentherapie plus systemische Therapie. Aber dann gelten andere Algorithmen; dann gilt die Unterteilung nach PD-L1-Expression über oder unter 50 Prozent, also die Frage, ob Mono- oder Kombinationstherapie Standard wäre, wenn das so ist. Aber grundsätzlich ist es eine völlig andere Behandlungssituation, sobald wir Hirnmetastasen detektieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich schaue mal: Weitere Fragen? – Keine. – Frau Büchner, möchten Sie zusammenfassen?

Frau Dr. Büchner (Astra): Vielleicht noch einmal ganz kurz. Wir haben jetzt viel über Pneumonitis gesprochen. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass wir uns immer wieder ins Gedächtnis rufen, dass wir Durvalumab hier gegen Best Supportive Care vergleichen. Wir stellen auch gar nicht infrage, dass natürlich unter Durvalumab Nebenwirkungen auftreten. Dafür gibt es aber auf der anderen Seite der Effektivität eben auch deutliche Vorteile für den Patienten.

Zu der Stadieneinteilung vielleicht nur noch einmal auch da einen Schritt zurück: Es war ein Einschlusskriterium der Studie gemäß Studienprotokoll, dass bei den Patienten keine Metastasen vorlagen. Das war eine Voraussetzung, und der Studienarzt hatte das entsprechend zu berücksichtigen.

Mit den nachgereichten Unterlagen erachten wir eine Herabstufung des Zusatznutzens nach wie vor als nicht gerechtfertigt. Als Ergebnis dieser Diskussion hat man, so glaube ich, auch gemerkt, dass sich viele klinische Fragestellungen in der Studie eben nicht so zeigen, wie es das IQWiG hier vielleicht gerne gesehen hätte. Daher möchten wir nach wie vor einen erheblichen Zusatznutzen hierfür in Anspruch nehmen; denn wir sehen aufgrund dieses tatsächlich sehr deutlichen OS-Vorteils, den man gar nicht häufig genug betonen kann, wirklich einen Reduktion des Sterberisikos um 46 Prozent für diese Patienten und damit einen deutlichen Vorteil; genauso bei PFS, aber auch im Hinblick auf die Verzögerung der Folgetherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Zusammenfassung. – Ganz herzlichen Dank allen, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unserer Abwägungen mit einzubeziehen haben, was heute Morgen hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-066 Durvalumab

Stand: Juli 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Durvalumab

als Monotherapie für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumor eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorzellen aufweist und deren Erkrankung nach Platin-basierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung: - für kleinzelliges Lungenkarzinom - für Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC - für metastasiertes NSCLC
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht medikamentöse Behandlungen: - Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Nintedanib - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 18. Juni 2015 - Nivolumab und Crizotinib – derzeit im G-BA-Nutzenbewertungsverfahren - Carboplatin: Änderung der AM-RL in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC. - Protonentherapie bei der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom - Beschluss "Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung", Beschluss vom 21. Oktober 2010
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: (Anmerkung: inoffizielle Übersetzung) - Durvalumab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumor eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorzellen aufweist und deren Erkrankung nach Platin-basierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Chemotherapeutika:	
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm 25 mg ®	- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom
Carboplatin L01XA02 Carboplatin gry ®	- Verordnungsfähigkeit für Off-Label-Indikation
Etoposid L01CB0 Etoposid 200 mg Hexal ®	- Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index $>80\%$)
Paclitaxel L01CD01 Aritaxel 6 mg / ml ®	- in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind
Vinorelbin L01CA04 Navelbine 10 mg / 1 ml ®	- Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand
Vindesin L01CA03	- Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Eldisine ®

EGFR-Blocker:

Afatinib
L01XE13
Giotrif 20 mg Filmtabletten®

- als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Gefitinib
L01XE02
Iressa 250 mg Filmtabletten®

- angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK

Osimertinib
L01XE35
Tagrisso ®

- ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)

Erlotinib
L01XE03
Tarceva Filmtableten ®

- zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.
- ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt
- zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

Beim Verschreiben dieses Arzneimittels sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden

Monoklonale Antikörper:

Nivolumab
L01XC17
Nivolumab BMS ®

- zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert

Angiokinaseinhibitor:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nintedanib L01XE31 Vargatef Weichkapseln®	- Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie
ALK-Rezeptor-Tyrosinkinasehemmer:	
Crizotinib L01XE16 Xalkori Hartkapseln ®	- XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) - XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)
Folinsäureanaloga:	
Pemetrexed L01BA04 Alimta ®	- ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	6
Indikation:	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	7
Cochrane Reviews	8
Systematische Reviews	8
Leitlinien	13
Strength of Endpoints	21
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	24
Anhang:	26
Literatur	32

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1157 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 7 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) Stadium III, das nach kombinierter Platin-basierter Radiochemotherapie in der Erstlinie nicht weiter fortgeschritten ist (Erhaltungstherapie).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Weitere Hinweise:

- Publikationen, die „maintenance therapy“, „switch therapy“, continuation therapy“, „consolidation therapy“ oder Behandlungen der „early second-line“ untersucht haben, wurden generell berücksichtigt.
- Ausgeschlossen wurden jedoch Publikationen, in denen gänzlich unklar war, worin die Erstlinientherapie bestand.
- Weiterhin wurden Publikationen ausgeschlossen, in denen die Erstlinientherapie ausschließlich eine Platin-basierte Chemotherapie umfasste oder die Radiotherapie erst im Anschluss durchgeführt wurde.
- Publikationen zur Protonentherapie sind ebenso nicht berücksichtigt, da das Verfahren bis 31.12.2021 aufgrund bislang als nicht hinreichend belegtem Nutzen ist, ausgesetzt ist. (vgl. G-BA, Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim inoperablen nicht - kleinzelligen Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III. 20.08.2015).

Abkürzungen:

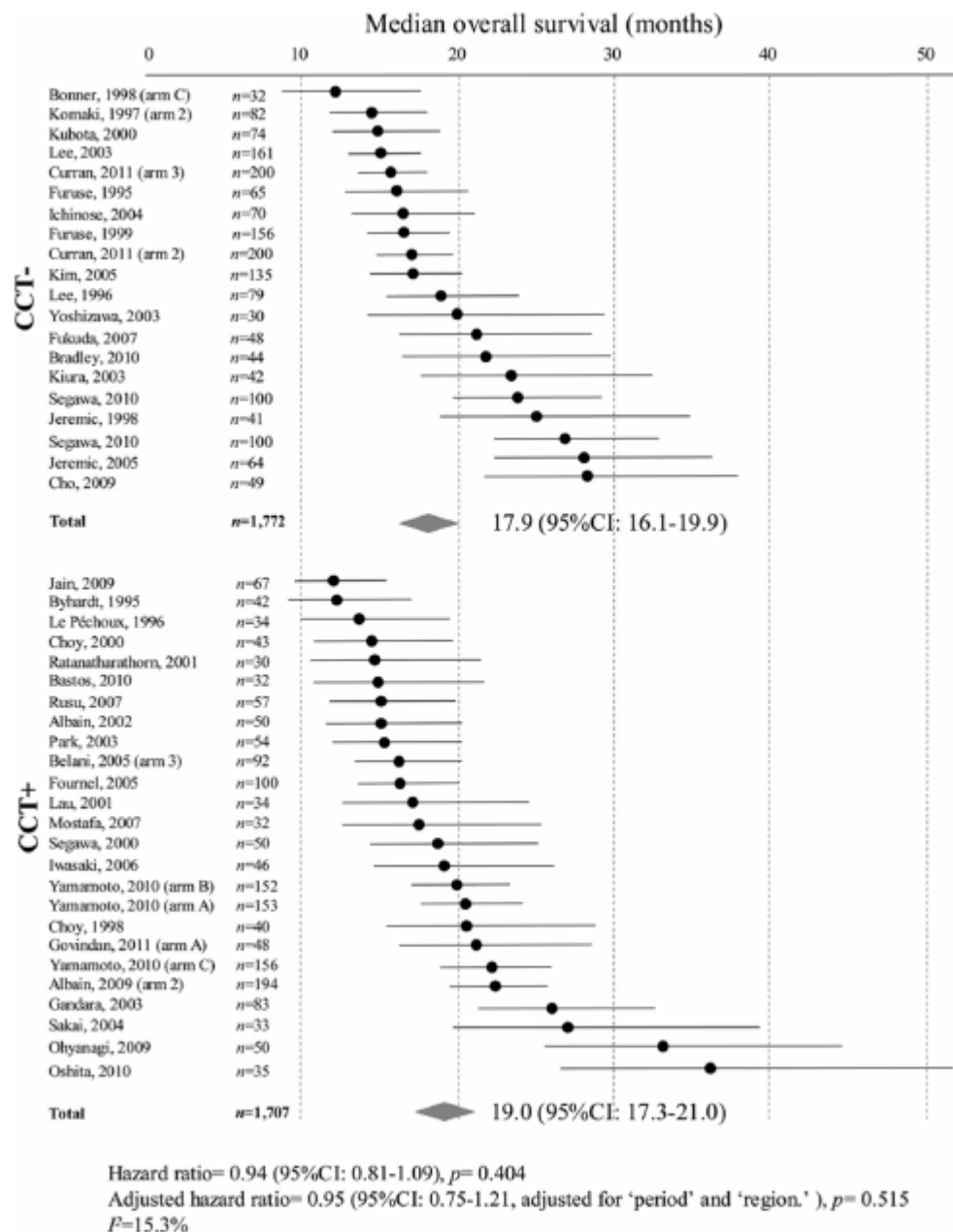
CCO	Cancer Care Ontario
CCT	concurrent chemo-radiotherapy
CCT+	consolidation chemo-radiotherapy
CCT-	no consolidation after concurrent chemo-radiotherapy
CCCT	continuous CCT
CF	Conventionally fractionated radiation therapy
EGFR TKI	Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor
ESMO	European Society for Medical Oncology
HF	Hyperfractionated radiation therapy
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitial lung disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
LA-NSCLC	locally advanced non-small cell lung cancer (lokal fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
RR	Relatives Risiko
RT	radiotherapy
SCCT	switch CCT

Cochrane Reviews

Es konnten keine für die Indikation relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

Systematische Reviews

Tsujino K et al., 2013 [6]. Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?	1. Fragestellung “The purpose of this study was to evaluate whether consolidation chemotherapy (CCT) after concurrent chemo-radiotherapy is beneficial for patients with locally advanced non–smallcell lung cancer (LA-NSCLC).” 2. Methodik Population: Patients with stage III locally advanced non–small cell lung cancer disease (LA-NSCLC) treated with concurrent chemo-RT Intervention: consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy (CCT+) <u>Hinweis:</u> Arms, in which triweekly carboplatin plus paclitaxel were used after low-dose weekly carboplatin plus paclitaxel with concurrent thoracic radiotherapy (TRT), were included in CCT+ group in this analysis. CCT+ group was further divided into two patterns of CCT: continuous CCT (CCCT), which continues treatment with at least one of the agents given in the initial therapy and switch CCT (SCCT), which switches to a different agent. Komparator: concurrent chemo-radiotherapy (CCT-) Endpunkte: OS (median), toxicity Suchzeitraum: systematische Recherche bis Dezember 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Insgesamt 41 davon 7 Phase III und 34 Phase II Studien (N=3479 Patienten). Weitere Studiencharakteristika s. Abbildungen 1 und 2 im Anhang. Qualitätsbewertung der Studien: keine systematische Bewertung Heterogenitätsuntersuchung: mittels I^2 3. Ergebnisdarstellung <u>Median OS</u> „In random-effects models, pooled mOS was comparable between CCT+ (19.0 month; 95% CI, 17.3–21.0) and CCT– (17.9 month; 95% CI, 16.1–19.9), and predicted HR of CCT+ to CCT– was 0.94 (95% CI, 0.81–1.09; p = 0.40), suggesting that CCT did not significantly improve the mOS of LA-NSCLC patients.”
--	---



Effect of study characteristics on median OS

“CCT did not lead to significant survival benefit in any subgroups analyzed (period, region, trial phase, proportion of stage IIIA patients, use of third-generation drugs, or use of taxanes).”

Toxicities

“Toxicities throughout the treatment courses were comparable between CCT- and CCT+ arms. No significant differences were observed in neutropenia, leucopenia, esophagitis, pneumonitis, or treatment-related death.”

4. Fazit der Autoren: [...]

	• “The pooled analysis based on a publication basis failed to provide evidence that CCT yields significant survival benefit for LA-NSCLC.” 5. Anmerkungen der Autoren: • “This study has several limitations. First, because of the nature of pooled analyses on a publication basis, our analyses included heterogeneous studies with different study designs and various patient populations. Although patient characteristics, trial phase, platinum regimens, study period, and region of the trials did not significantly differ between CCT+ and CCT–, and meta-regression analyses revealed similar results, we cannot exclude the possibility that some other differences might affect our conclusion.” [...]
Zhang C et al., 2015 [7]. Main-tenance or Conso-lidation Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis Involving 5841 Subjects	1. Fragestellung “To evaluate the significance of maintenance therapy, we performed a meta-analysis on randomized controlled trials (RCTs) with reference to maintenance or consolidation therapy for unresectable stage III/IV NSCLC.” 2. Methodik Population: “Patients at clinical stage III to IV, who achieve a non-progressive disease at the end of a defined number of induction chemotherapy cycles. Intervention: maintenance or consolidation therapy (siehe Ergebnisteil) Komparator: Placebo Endpunkte: OS, PFS, toxicity Suchzeitraum: Systematische Recherche bis August 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 Studien (N=5841 Patienten) Studiencharakteristika s. Abbildung 3 im Anhang <i>Anmerkung FBMed: nur eine Studie mit Patienten mit Stadium III eingeschlossen, die eine parallele Radiochemotherapie in der Erstlinie erhalten hatten → Kelly et al. 2008</i> Qualitätsbewertung der Studien: mittels Jadad Score Heterogenitätsuntersuchung: mittels I^2 3. Ergebnisdarstellung <u>OS</u> • “The total number of patients included in the meta-analysis was 5841, among whom 5752 were eligible for OS analysis. The results indicate that maintenance statistically therapy prolong OS (OR, 0.84; 95% CI,

	0.75-0.95; $P = .005$; $I^2 = 42\%$). • “The subgroup analysis revealed that overall OR was 0.80 (95% CI, 0.59-1.07; $P = .13$; $I^2 = 0\%$) for maintenance chemotherapy and 0.85 (95% CI, 0.75-0.97; $P = .02$; $I^2 = 48\%$) for EGFR-TKI.” • In der Studie von Kelly et al. zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. (siehe auch: Abbildung 4 im Anhang) <u>PFS</u> • “Progression-free survival data were available in 12 trials with 4601 cases. A significant difference in PFS was found between the 2 arms (OR, 0.63; 95% CI, 0.54-0.73; $P < .00001$). Heterogeneity of effect among the 12 RCTs was significant ($P < .00001$, $I^2 = 78\%$). • “The results of our subgroup analysis for PFS show that OR was 0.43 (95% CI, 0.33-0.55; $P < .00001$; $I^2 = 32\%$) in maintenance chemotherapy, and OR was 0.68 (95% CI, 0.56-0.83; $P < .00001$) in maintenance EGFR-TKI therapy. Heterogeneity of effect among the RCTs of EGFR-TKI therapy was significant ($P = .0008$; $I^2 = 79\%$). • In der Studie von Kelly et al. zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. (siehe auch: Abbildung 5 im Anhang) <u>Toxicity</u> • “The main adverse effects of EGFR-TKI were rash and diarrhea.” • In der Studie von Kelly et al. haben 2% der Patienten die Studienteilnahme aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig abgebrochen. Quelle: 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;26:2450–6.
	4. Fazit der Autoren: [...] • “The results of our meta-analysis suggest that maintenance therapy could prolong PFS and OS. We can conclude that maintenance therapy might be a beneficial strategy for advanced NSCLC patients who have benefited from the first-line treatment.” • “Our subgroup analysis of maintenance therapy showed that EGFR-TKI can improve PFS and OS; chemotherapy improves PFS significantly without any OS benefit.” 5. Anmerkungen der Autoren: • “Our meta-analysis has several limitations. First, significant heterogeneity existed among the valuable studies used to assess the effect of maintenance therapy on PFS, probably because of the existence of different combinations of platinum-based chemotherapy as

	first-line therapy, which led to different results (complete remission, partial remission, or stable disease) of the first-line treatment.” [...]
Shi L et al., 2014 [5]. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials	1. Fragestellung “Performance of a meta-analysis to determine the risk of interstitial lung disease (ILD) events associated with gefitinib and erlotinib treatment.”
	2. Methodik Population: Patients with advanced NSCLC Intervention: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib; als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie Komparator: Placebo oder Chemotherapie Endpunkt: ILD events, fatal ILD events Suchzeitraum: systematische Suche bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29; 17 Studien mit Gefitinib und 12 Studien mit Erlotinib (15,618, 9569 aus Studien mit Gefitinib und 6049 aus Studien mit Erlotinib) Studiencharakteristika siehe Abbildung 6 im Anhang <i>Anmerkung FB Med: nur eine Studie mit entsprechend vorbehandelten Patienten mit Stadium III NSCLC eingeschlossen → Kelly et al. 2008</i> Qualitätsbewertung der Studien: mittels Jadad score Heterogenitätsuntersuchung: mittels I^2
	3. Ergebnisdarstellung <u>Risk of ILD events</u> • All included randomized studies were available to calculate the RR of all-grade ILD events in patients assigned to gefitinib or erlotinib versus controls in the same trial. The overall RR of all-grade ILD events was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; P = 0.006; $I^2=0\%$).“ (siehe auch: Abbildung 7 im Anhang) • “When stratifying patients for their treatment line, we observed an RR of all-grade ILD events of 1.85 (95% CI, 1.13–3.00) for first-line patients and an RR of 1.36 (95% CI, 0.92–2.00) for non-first line patients. No significant difference was found between the groups stratified by treatment line.” <u>Risk of fatal ILD events</u> • “Compared with controls, the relative risk of fatal ILD events associated

	with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, P = 0.041) using a fixed-effects model. Of note, among patients with EGFR TKIs-associated ILD events, the mortality of ILD events associated with EGFR TKIs was 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%), whereas the mortality of ILD events associated with controls was 7.1% (95% CI, 0.0–14.9%).” Quelle: 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;26:2450–6.
	4. Fazit der Autoren “Our study has shown that small-molecule EGFR TKIs gefitinib and erlotinib are associated with a significantly increased risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.” 5. Hinweise durch FB Med • Tumorklassifikation der eingeschlossenen Patienten unklar

Leitlinien

Ramnath N et al., 2013 [3]. American College of Chest Physicians (ACCP) Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and	Zielsetzung “This review updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.”
	Methodik Grundlage der Leitlinie Update der Leitlinie von 2007, Repräsentatives Gremium, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, iterative Konsensusprozesse, externes Reviewboard, Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten liegen vor und wurden bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011 LoE/GoR:

management
of lung
cancer, 3rd
ed: American
College of
Chest
Physicians
evidence-
based clinical
practice
guidelines

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Sonstige methodische Hinweise

- Es wurden keine klinischen Fragestellungen formuliert
- Keine Patientenbeteiligung

Empfehlungen

2.3.2. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy (60-66 Gy) are recommended (Grade 1A) .

Remark: Dose escalation of radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).

Remark: For patients with stage III NSCLC, once daily thoracic radiotherapy plus platinum-based doublet chemotherapy is recommended.

Quellen:

37. Liu HH , Wang X , Dong L , et al. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ;58(4):1268-1279.

38. Murshed H , Liu HH , Liao Z , et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer [published correction in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2004;59(3):921]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ;58(4):1258-1267.

2.3.3. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, concurrent chemoradiotherapy is recommended over sequential

	chemoradiotherapy (Grade 1A) . <i>Remark: We cannot currently recommend for or against consolidation chemotherapy (ie, after) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred to clinical trials to answer this question.</i> “The value of consolidation chemotherapy is unclear at this time. Initial phase 2 studies involving either docetaxel or cisplatin and etoposide consolidation after definitive chemoradiation were encouraging. [42] With regard to consolidation therapy, initial phase 2 data from the Southwestern Oncology Group (SWOG) were promising for docetaxel consolidation after definitive chemoradiation. SWOG enrolled 50 patients with stage IIIA NSCLC who received cisplatin and etoposide with concurrent radiotherapy (61 Gy) followed by two additional cycles of cisplatin and etoposide. [42] The 5-year survival of 15% was encouraging and led to the SWOG 9504 phase 2 trial of 83 patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy, but the follow-up consolidation was accomplished by docetaxel. [43,44] The follow-up phase 3 study was stopped early because of increased toxicity in the consolidation docetaxel arm, with no difference in median overall survival found between the two arms. [45] The overall 5-year survival rate was 29% with docetaxel consolidation, which was much improved over the 15% rate with cisplatin and etoposide consolidation in the prior study. These encouraging results prompted the two ongoing phase 3 randomized trials: SWOG 0023, which has accrued 500 patients, and the Hoosier Oncology Group LUN 01-24, which is currently enrolling. These trials feature different designs intended to uncover, to varying degrees of confidence, the role of consolidation chemotherapy after definitive concurrent chemoradiation.” Quellen: 42 . Albain KS , Crowley JJ , Turrisi AT III , et al . Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019 . J Clin Oncol . 2002 ; 20 (16) : 3454 - 3460 . 43 . Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al; Southwest Oncology Group . Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504 . J Clin Oncol . 2003 ; 21 (10) : 2004 - 2010 . 44 . Lara P, Chanski K, Gaspar L, Albain K, Crowley J, Gandara D. Consolidation doxetaxel following concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): updated fi ve-year survival results from Southwest Oncology Group trial S9504 [Abstract PD-075]. Lung Cancer . 2005 ; 49(supp 2):S89. 45 . Hanna N , Neubauer M , Yiannoutsos C , et al ; Hoosier Oncology Group ; US Oncology . Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (35) : 5755 - 5760 .
Rodrigues G et al., 2015	Fragestellungen • KQ2: What is the ideal external beam dose fractionation for the curative-

[4]. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline	intent treatment of locally advanced non-small cell lung cancer with chemotherapy? • KQ3: What is the ideal timing of external beam radiation therapy in relation to systemic chemotherapy for the curative-intent treatment of locally advanced non-small cell lung cancer? Methodik Grundlage der Leitlinie: Repräsentatives Gremium, Formulierung klinischer Fragestellungen, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, formalisierte Konsensusprozesse mittels Delphi-Verfahren, externes Reviewboard und öffentliche Stellungnahmen, Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten liegen vor Suchzeitraum: Systematische Recherche (?) bis März 2013 LoE/GoR: <u>American College of Physicians (ACP) Process for Assigning Strength of Recommendation and Grading of Quality of Evidence</u> <i>Strong Recommendation</i> Evidence suggests that the benefit of the intervention outweighs the risk, or vice versa, and the panel has reached uniform consensus. <i>Weak Recommendation</i> Evidence suggests that the benefit of the intervention equals the risk, or vice versa, and the panel has reached uniform or non-uniform consensus. <i>High Quality Evidence (HQE)</i> Evidence is considered high quality when it is obtained from 1 or more well-designed and well-executed randomized, controlled trials (RCTs) that yield consistent and directly applicable results. This also means that further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. <i>Moderate-Quality Evidence (MQE)</i> Evidence is considered moderate quality when it is obtained from RCTs with important limitations—for example, biased assessment of the treatment effect, large loss to follow-up, lack of blinding, unexplained heterogeneity (even if it is generated from rigorous RCTs), indirect evidence originating from similar (but not identical) populations of interest, and RCTs with a very small number of participants or observed events. In addition, evidence from well-designed controlled trials without randomization, well-designed cohort or case– control analytic studies, and multiple time series with or without intervention are in this category. Moderate-quality evidence also means that further research will probably have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
---	---

	<i>Low-Quality Evidence (LQE)</i> Evidence obtained from observational studies would typically be rated as low quality because of the risk for bias. Low-quality evidence means that further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and will probably change the estimate. However, the quality of evidence may be rated as moderate or even high, depending on circumstances under which evidence is obtained from observational studies. Factors that may contribute to upgrading the quality of evidence include a large magnitude of the observed effect, a dose–response association, or the presence of an observed effect when all plausible confounders would decrease the observed effect. Empfehlungen <u>KQ2:</u> <i>B. Dose escalation beyond 60 Gy with conventional fractionation has not been demonstrated to be associated with any clinical benefits, including OS (MQE, recommendation rated as “strong”).</i> “Based on various phase 1/2 investigations, RTOG 0617 was a 2 × 2 factorial RCT with 2 objectives: (1) to determine if chemoradiation using 74 Gy led to superior OS compared with 60 Gy and (2) to determine if the addition of postradiation therapy cetuximab improved OS. This trial demonstrated that 74 Gy is not superior to standard 60 Gy of radiation therapy and was associated with worse OS. [21] The median survival times and 18-month OS rates are 28.7 months and 66.9% versus 19.5 months and 53.9%, for the 60-Gy and 74-Gy arms, respectively (P = .0007, 1-sided). Additionally, there was an increased rate of severe esophagitis on the 74-Gy arm. The addition of cetuximab had no effect on OS compared with chemoradiation alone. Prospective evidence related to intermediate doses between the RTOG 0617 treatment arms of 60 Gy to 74 Gy is currently of paramount importance to help define clinical benefits and risks of the delivery of such treatment.” Quelle: 21. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. J Clin Oncol. 2013;31. [abstract 7501]. <i>C. Hyperfractionated radiation therapy (HF) regimens that do not result in acceleration of the treatment course, even though the total nominal radiation therapy dose may be modestly increased, do not appear to improve outcomes compared with conventionally fractionated therapy (CF) (MQE, recommendation rated as “strong”).</i> “RTOG 9204 was a phase 2 RCT of standard dose (with CF, 63 Gy in 7 weeks) versus HF (69.6 Gy BID over 6 weeks, 1.2-Gy fractions) with concurrent chemotherapy for LA NSCLC.[22] The HF arm had a longer time
--	--

	to in-field progression (30% vs 49% at 4 years) with similar OS rates. In a follow-up RCT, RTOG 9410 used concurrent chemotherapy and HF to 69.6 Gy versus sequential and concurrent with once-daily radiation therapy.¹¹ The survival rates in the HF arm were found to be inferior to the concurrent chemoradiation arm. Acute grade 3-5 nonhematologic toxicity was greater in the HF arm.” Quelle: 22. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, Lee JS, Movsas B, Sause W. Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: Long-term follow-up of RTOG 92-04. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2002;53:548-557. KQ3: <i>C. There are no phase 3 data specifically supporting the role for consolidation chemotherapy after chemoradiation therapy for the improvement of overall survival; however, this treatment is still routinely given to manage potential micrometastatic disease particularly if full systemic chemotherapy doses were not delivered during radiation therapy (low quality of evidence, recommendation rated as “strong”).</i> “Consolidation therapy following concurrent chemoradiation is routinely used in clinical practice to optimize the treatment of micrometastatic disease particularly when only 2 cycles of chemotherapy are used concurrently with radiation. When weekly radiosensitizing low-dose carboplatin and paclitaxel are administered concurrently with thoracic radiation therapy, consolidation therapy with full systemic doses is often given to address concern for systemic disease. Several studies have demonstrated improved survival outcomes for this approach. [27,28].” Quellen: 27. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23:5883-5891. 28. Colin P, Jovenin N, Ganem G, et al. Effect of paclitaxel-carboplatin (PC) consolidation chemotherapy after weekly PC concurrent chemo-radiotherapy (CCR) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA NSCLC): 3-year definitive results of the B001-phase III GERCOR-study. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24. [abstract 7112].
Eberhardt WE et al., 2015 [1]. European Society for Medical Oncology (ESMO)	Fragestellungen • What is the optimal chemotherapy to be given to stage III disease patients? • What is the optimal radiation regimen given to stage III NSCLC patients? • Is there a place for targeted agents in the treatment of stage III NSCLC? Methodik Grundlage der Leitlinie:

2nd ESMO
Consensus
Conference in
Lung Cancer:
locally
advanced
stage III non-
small-cell lung
cancer

Konsensuskonferenz zur Ergänzung bestehender Leitlinien hinsichtlich spezifischer Fragestellungen; Repräsentatives Gremium; Formulierung klinisch relevanter Fragestellungen; systematische Auswahl und Bewertung der Literatur, informelle Konsensusprozesse; Erklärungen zu Interessenkonflikten liegen vor

Suchzeitraum: unklar; jüngste Studie aus August 2014

LoE/GoR:

Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation
(adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System^a)

Levels of evidence

- | | |
|-----|--|
| I | Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity |
| II | Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity |
| III | Prospective cohort studies |
| IV | Retrospective cohort studies or case-control studies |
| V | Studies without control group, case reports, experts opinions |

Grades of recommendation

- | | |
|---|--|
| A | Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended |
| B | Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended |
| C | Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional |
| D | Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended |
| E | Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended |

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America [1].

„Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.“

Sonstige methodische Hinweise:

- Systematik der Suche sowie der durchsuchten Datenbanken unklar
- Charakteristika der eingeschlossenen Studien nicht dargestellt

Empfehlungen

Number of chemotherapy cycles

Recommendation 5.3.1: In the stage III disease chemoradiotherapy strategy, two to four cycles of concomitant chemotherapy should be delivered [I, A]. There is no evidence for further induction or consolidation

chemotherapy.

„There is no evidence for extended induction or consolidation beyond these three to four cycles [99, 100].”

Quellen:

99. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al. Phase III study of cisplatin etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol 2008; 26: 5755–5760.

100. Vokes EE, Herndon JE, II, Kelley MJ et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2007; 25: 1698–1704.

Dose and fractionation in concurrent chemoradiotherapy

Recommendation 6.1.1: 60–66 Gy in 30–33 daily fractions is recommended for concurrent chemoradiotherapy [I, A]. Maximum overall treatment time should not exceed seven weeks [III, B]. ‘Biological intensification’, such as treatment acceleration, is not standard practice in concurrent chemoradiotherapy schedules [III, B].

“The majority of clinical concurrent chemoradiotherapy regimens in stage III NSCLC have used 60–66 Gy cumulative radiotherapy doses in conventional daily fractions of 1.8–2.0 Gy [24, 84–86]. A detailed look at the relationship of overall treatment duration and outcome in these studies has confirmed that prolonged treatment time is a critical issue in this setting, as it is in other tumour types [92].”

Quellen:

92. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012; 30: 2788–2797.

Targeted Agents

Recommendation 9: There is currently no role for targeted agents in stage III NSCLC outside clinical trials [I, A].

“The large randomised SWOG trial in North America demonstrated an inferior OS in a patient group receiving an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (gefitinib) as consolidation therapy compared with placebo after chemoradiotherapy and consolidation docetaxel [107]. The reasons for this detrimental effect are still to be explored, looking at potential specific toxicities following chemoradiotherapy and/or docetaxel or underlying tumour-related adaptive biological mechanisms. [...] Outside well-designed and closely monitored clinical trials in target-based selected populations, there is currently no role for targeted agents in stage III NSCLC.”

107. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE 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: 2450–2456. <i>Anmerkung FB MED: Basierend auf gleicher Studie, die auch in den systematischen Reviews von Zhang und Shi eingeschlossen wurde → Kelly et al. 2008</i>
PDQ® Adult Treatment Editorial Board, 2016 [2]. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version	Zielsetzung This PDQ cancer information summary for health professionals provides comprehensive, peer-reviewed, evidence-based information about the treatment of non-small cell lung cancer. It is intended as a resource to inform and assist clinicians who care for cancer patients. It does not provide formal guidelines or recommendations for making health care decisions. Methodik Grundlage der Leitlinie Unabhängiges Gremium, monatliches Update relevanter Literatur, informelle Konsensusprozesse zur Bewertung der Literatur Suchzeitraum: letztes Update Mai 2016 LoE: <u>Strength of Study Design</u> The various types of study design are described below in descending order of strength: 1. Randomized, controlled, clinical trials (i) Double-blinded. (ii) Nonblinded treatment delivery. 2. Nonrandomized, controlled, clinical trials 3. Case series (i) Population-based, consecutive series. (ii) Consecutive cases (not population-based). (iii) Nonconsecutive cases <u>Strength of Endpoints</u> Commonly measured endpoints for adult and pediatric cancer treatment studies are listed below in descending order of strength: A. Total mortality (or overall survival from a defined time). B. Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined time). C. Carefully assessed quality of life D. Indirect surrogates. (i) Event-free survival (ii) Disease-free survival (iii) Progression-free survival

	(iv) Tumor response rate Sonstige methodische Hinweise: • Systematik der Suche sowie der durchsuchten Datenbanken unklar • keine Formulierung und Bewertung von Empfehlungen • Charakteristika der eingeschlossenen Studien nicht dargestellt Empfehlungen <u>Radiation therapy dose escalation for concurrent chemoradiation</u> “With improvement in radiation therapy–delivery technology in the 1990s, including tumor-motion management and image guidance, phase I/II trials demonstrated the feasibility of dose-escalation radiation therapy to 74 Gy with concurrent chemotherapy.[40-42] However, a phase III trial of a conventional dose of 60 Gy versus dose escalation to 74 Gy with concurrent weekly carboplatin/paclitaxel did not demonstrate improved local control or PFS, and OS was worse with dose escalation (HR, 1.38 [1.09–1.76]; P = .004). There was a nonsignificant increase in grade 5 events with dose escalation (10% vs. 2%) and higher incidence of grade 3 esophagitis (21% vs. 7%; P = .0003). Thus, there is no clear benefit in radiation dose escalation beyond 60 Gy for stage III NSCLC.[43]” [Level of evidence: 1iiA] Quellen: 40. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al.: High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 54 (2): 348-56, 2002. 41. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al.: Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. <i>J Clin Oncol</i> 26 (15): 2457-63, 2008. 42. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al.: Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. <i>J Clin Oncol</i> 28 (14): 2475-80, 2010. 43. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al.: Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 16 (2): 187-99, 2015. <u>Additional systemic therapy before or after concurrent chemotherapy and radiation therapy</u> “The role of consolidation systemic therapy after concurrent chemotherapy and radiation therapy for unresectable NSCLC remains unclear. Randomized trials of consolidation systemic therapy including docetaxel,[45] gefitinib,[46] and tecemotide (MUC1 antigen-specific immunotherapy) [47]
--	--

	have not shown an improvement in OS.” [Level of evidence: 1iiA] Quellen: 45. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al.: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol 26 (35): 5755-60, 2008. 46. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, 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 26 (15): 2450-6, 2008. 47. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al.: Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 15 (1): 59-68, 2014. <i>Anmerkung FB MED: gleiche Studie, die auch in den Systematic reviews von Zhang und Shi eingeschlossen wurde → Kelly et al. 2008</i>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 02.06.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees
3	maintenance:ti,ab,kw
4	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
5	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
6	#4 and #5
7	#1 or #6 or (nslc*:ti,ab,kw)
8	#7 and #2
9	#7 and #3
10	#8 or #9
11	#11 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.06.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MesH]
2	((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	Maintenance Chemotherapy[MesH]
7	#5 AND #6
16	maintenanc*[Title/Abstract] OR maintain*[Title/Abstract]
17	#5 AND #16
18	#7 OR #17
19	#18 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#19) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/02"[PDAT])
21	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]) OR radiotherapy*[Title/Abstract]) OR chemotherap[Title/Abstract]
22	#5 AND #21
23	#22 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR

	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
24	(#23) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/02"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.06.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MesH]
2	((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
29	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
30	(#29) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/02"[PDAT])

Anhang:

Supplemental Table 1. Trials included in the analysis.

Trial	Phase	Region		Chemotherapy regimen		Dose of Radiation	No. of Patients
				Concurrent Phase	Consolidation Phase		
Curran WJ Jr et al, 2011 ⁴	III	USA	arm 2	CDDP/Vinblastine	–	60	200
			arm 3	CDDP/Etoposide	–	69.6	200
Govindan R et al, 2011 ¹⁵	II	USA	arm A	CBDCA/PEM	CBDCA/PEM	70	48
Oshita F et al, 2010 ¹⁶	II	Japan		Nedaplatin/CPT-11	Nedaplatin/CPT-11	60	35
Yamamoto N et al, 2010 ¹⁷	III	Japan	arm A	CDDP/VDS/MMC	CDDP/VDS/MMC	60	153
			arm B	CBDCA/CPT-11	CBDCA/CPT-11	60	152
			arm C	CBDCA/PTX	CBDCA/PTX	60	156
Segawa Y et al, 2010 ¹⁸	III	Japan	DP arm	CDDP/DTX	–	60	100
			MVP arm	CDDP/VDS/MMC	–	60	100
Bradley JD et al, 2010 ¹⁹	II	USA		CBDCA/PTX	–	74	44
Bastos BR et al, 2010 ²⁰	II	USA		CBDCA/CPT-11	DTX	63	32
Albain KS et al, 2009 ²¹	III	USA	arm 2	CDDP/Etoposide	CDDP/Etoposide	61	194
Ohyanagi F et al, 2009 ²²	II	Japan		CDDP/S-1	CDDP/S-1	60	50
Jain AK et al, 2009 ²³	II	USA		CBDCA/DTX	CBDCA/DTX	63	67
Cho KH et al, 2009 ²⁴	II	Korea		CBDCA/PTX	–	60	49
Mostafa E et al, 2007 ²⁵	II	Egypt		CDDP/Etoposide	DTX	66	32
Fukuda M et al, 2007 ²⁶	II	Japan		CDDP/CPT-11	–	60	48
Rusu P et al, 2007 ²⁷	II	Romania		CDDP or CBDCA/VNR	CDDP or CBDCA/VNR	56-60	57
Iwasaki Y et al, 2006 ²⁸	II	Japan		CDDP/DTX	CDDP/DTX	60	46
Fournel P et al, 2005 ²⁹	III	France	Concurrent arm	CDDP/Etoposide	CDDP/VNR	66	100
Balani CP et al, 2005 ³⁰	II	USA	arm 3	CBDCA/PTX	CBDCA/PTX	63	92
Kim YS et al, 2005 ³¹	II	Korea		CDDP/PTX	–	70.2	135
Jeremic B et al, 2005 ³²	II	Serbia		CBDCA/PTX	–	64	64
Ichinose Y et al, 2004 ³³	II	Japan		CDDP/ uracil+tegafur	–	60	70
Sakai H et al, 2004 ³⁴	II	Japan		CBDCA/DTX	CBDCA/DTX	60	33
Park J et al, 2003 ³⁵	II	Korea		CDDP/Etoposide	CDDP/Etoposide	63	54
Yoshizawa H et al, 2003 ³⁶	II	Japan		CBDCA/fluorouracil	–	60	30
Kiura K et al, 2003 ³⁷	II	Japan		CDDP/DTX	–	60	42
Lee SW et al, 2003 ³⁸	II	Korea		CDDP/Vinblastine	–	64.8-70	161
Gandara DR et al, 2003 ³⁹	II	USA		CDDP/Etoposide	DTX	61	83
Albain KS et al, 2002 ⁴⁰	II	USA		CDDP/Etoposide	CDDP/Etoposide	61	50
Lau D et al, 2001 ⁴¹	II	USA		CBDCA/PTX	CBDCA/PTX	61	34
Ratanatharathorn V et al, 2001 ⁴²	II	Thailand		CBDCA/PTX	CBDCA/PTX	60	30
Kubota K et al, 2000 ⁴³	II	Japan		CDDP/VDS	–	50-60	74
Choy H et al, 2000 ⁴⁴	II	USA		CBDCA/PTX	CBDCA/PTX	69.6	43
Segawa Y et al, 2000 ⁴⁵	II	Japan		CDDP/fluorouracil	CDDP/fluorouracil	62.5-70	50
Furuse K et al, 1999 ¹	III	Japan	Concurrent arm	CDDP/VDS/MMC	–	56	156
Jeremic B et al, 1998 ⁴⁶	II	Yugoslavia		CBDCA/Etoposide	–	69.6	41
Choy H et al, 1998 ⁴⁷	II	USA		CBDCA/PTX	CBDCA/PTX	66	40
Bonner JA et al, 1998 ⁴⁸	III	USA	arm C	CDDP/Etoposide	–	60	32
Komaki R et al, 1997 ⁴⁹	II	USA	arm 2	CDDP/Etoposide	–	69.6	82
Le Pêchoux C et al, 1996 ⁵⁰	II	France		CDDP/VDS	CDDP/VDS	60	34
Lee JS et al, 1996 ⁵¹	II	USA		CDDP/Etoposide	–	69.6	79
Byhardt RW et al, 1995 ⁵²	II	USA		CDDP/Vinblastine	CDDP	69.6	42
Furuse K et al, 1995 ⁵³	II	Japan		CDDP/VDS/MMC	–	52	65

Abbreviation: CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; PEM, pemetrexed; CPT-11, irinotecan; VDS, vindesine; MMC, mitomycinC; PTX, paclitaxel;

DTX, docetaxel; VNR, vinorelbine.

Abbildung 1: aus Tsujino et al. 2013 (eingeschlossene Studien)

TABLE 1. Differences of Patient Characteristics and Treatment Administrations between Study Arms with and without CCT

Patients Characteristics	Arms without CCT		Arms with CCT		<i>p</i> ^a
	Mean	SD	Mean	SD	
Age					
Median age	61.71	2.72	60.58	3.24	0.22
Sex					
Female, %	21.96	12.54	23.79	12.92	0.63
Histology					
Squamous cell carcinoma, %	47.56	9.94	43.67	12.20	0.26
Adenocarcinoma, %	35.60	8.85	36.02	12.51	0.90
Stage					
IIIA, %	35.68	19.21	33.19	18.35	0.67
IIIB, %	63.27	19.29	66.31	18.61	0.52
PS, % ^b					
0	46.43	25.72	42.89	19.94	0.65
1	50.38	21.70	52.92	16.01	0.70
2	4.28	6.97	4.36	11.48	0.98
Treatment Administrations					
Concurrent phase					
Planned TRT dose (Gy)	62.85	5.99	62.70	3.50	0.96
Patients who completed TRT (%)	85.65	10.89	89.18	7.66	0.29
Patients who completed chemotherapies (%)	86.15	13.03	79.16	14.47	0.14
Consolidation phase					
No. of planned CCT cycles	—	—	2.32	0.90	—
Median no. of delivered CCT cycles	—	—	1.88	0.90	—
Mean no. of delivered CCT cycles	—	—	1.53	0.64	—

^aStatistical differences were calculated using Student's *t* test across trial arms.

^bKPS was converted to Eastern Cooperative Oncology Group PS as follows: KPS 90–100; PS 0, KPS 70–80; PS 1, KPS 60–70; PS 2.

TRT, thoracic radiotherapy; CCT, consolidation chemotherapy; PS, performance status; SD, standard deviation; KPS, Karnofsky performance score.

Abbildung 2: aus Tsujino et al. 2013 (Studiencharakteristika)

Table 1 Characteristics of RCTs Included in the Meta-Analysis						
First Author	Induction Therapy	Maintenance Therapy	Patient n	Follow-Up Time, Months	PFS, Months ^a	OS, Months ^a
Butts ⁹	Chemotherapy with or without RT	L-BLP25 with BSC versus BSC	88 and 83	26	NR	17.4 and 13; <i>P</i> = .112
Westeel ¹⁰	MIC	Vinorelbine versus observation	91 and 90	10.4 and 11.9	5 and 3; <i>P</i> = .32	12.3 and 12.3; <i>P</i> = .48
Herbst ¹¹	Chemotherapy with or without EGFR-TKI	Erlotinib versus placebo	539 and 540	NR	5.1 and 4.9; <i>P</i> = .36	10.6 and 10.5; <i>P</i> = .95
Gatzemeier ¹²	Chemotherapy with or without EGFR-TKI	Erlotinib versus placebo	580 and 579	NR	23.7 weeks and 24.6 weeks; <i>P</i> = .74	43 weeks and 44.1 weeks; <i>P</i> = .49
Kelly ¹³	EP × 2 with RT and Docetaxel × 3	Gefitinib versus placebo	118 and 125	23 and 35	8.3 and 11.7; <i>P</i> = .17	23 and 35; <i>P</i> = .013
Hanna ¹⁴	EP × 2 with RT	Docetaxel versus observation	73 and 74	41.6	NR and NR; <i>P</i> = .960	21.2 and 23.2; <i>P</i> = .883
Johnson ¹⁵	Chemotherapy	CAI versus placebo	94 and 92	29.6 and 28.3	2.8 and 2.4; <i>P</i> = .50	11.4 and 10.5; <i>P</i> = .54
Ciuleanu ¹⁶	Platinum-based chemotherapy × 4	Pemetrexed with BSC versus placebo with BSC	441 and 222	41.5 and 37.8	4.3 and 2.6; <i>P</i> = .0001	13.4 and 10.6; <i>P</i> = .012
Cappuzzo ¹⁷	Platinum-based chemotherapy	Erlotinib versus placebo	438 and 451	11.4 and 11.5	12.3 weeks and 11.1 weeks; <i>P</i> < .0001	12.0 and 11.0; <i>P</i> = .0088
Gaafar ¹⁸	Platinum-based chemotherapy × 4	Gefitinib versus placebo	86 and 87	41	4.1 and 2.9; <i>P</i> = .0015	10.9 and 9.4; <i>P</i> = .2
Paz-Ares ^{19,23,b}	Pemetrexed with cisplatin × 4	Pemetrexed with BSC versus placebo with BSC	359 and 180	23	4.1 and 2.8; <i>P</i> < .0001	13.9 and 11.0; <i>P</i> = .0195
Zhang ²⁰	Platinum-based chemotherapy × 4	Gefitinib versus placebo	148 and 148	19	4.8 and 2.6; <i>P</i> < .0001	18.7 and 16.9; <i>P</i> = .26
Mubarak ²¹	Pemetrexed with cisplatin × 4	Pemetrexed with BSC versus BSC	28 and 27	NR	3.2 and 3.2; <i>P</i> = .1815	12.2 and 11.8; <i>P</i> , NR
Shi ²²	Platinum-based chemotherapy × 4	DC/CIK versus control	30 and 30	NR	3.20 and 2.56; <i>P</i> < .05	NR

Abbreviations: BSC = best supportive care; CAI = carboxyaminoimidazole; DC/CIK = dendritic cell/cytokine-induced killer cells; EGFR-TKI = epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EP = etoposide with cisplatin; L-BLP25 = BLP25 liposome vaccine; MIC = mitomycin with ifosfamide and cisplatin; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RT = radiotherapy.

^aData are in months except where otherwise noted.

^bPFS was extracted from Paz-Ares et al.¹⁹ and OS from Paz-Ares et al.²³

Abbildung 3: aus Zhang et al. 2015 (Studiencharakteristika)

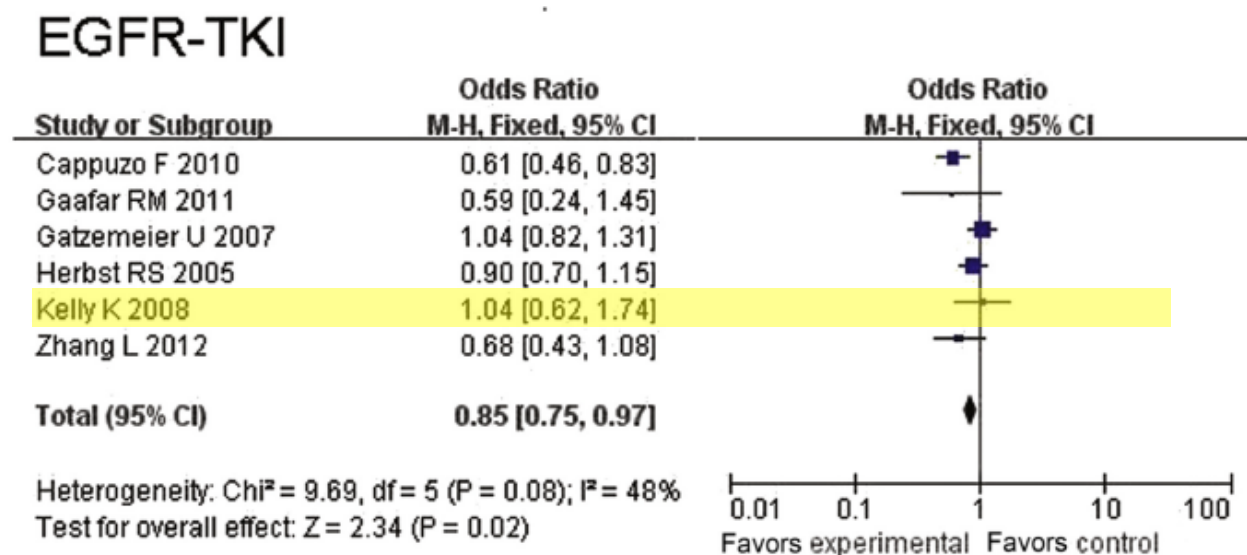


Abbildung 4: aus Zhang et al. 2015 (OS)

EGFR-TKI

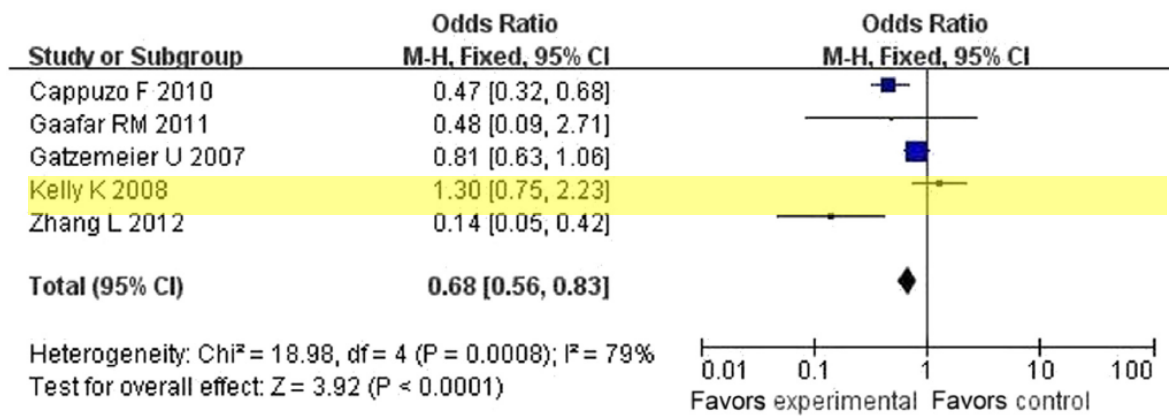


Abbildung 5: aus Zhang et al. 2015 (PFS)

Table 1
Characteristics of the trials included in the final analysis.

Author [reference]	Study location	Study phase	Treatment line	Treatment arms	No. for analysis	Median age (years)	Median treatment duration (months)	No. of ILD events	Death events	Reported events	Jadad score
Gefitinib Han et al. [20]	Korea	3	First	Gefitinib 250 mg/day Gemcitabine + cisplatin	159 150	57 56.5	5.4 6 cycles	2 0	0	2 ILD	3
Zhang et al. [21]	China	3	Maintenance	Gefitinib 250 mg/day Placebo	147 148	55 55	4.9 2.4	2 0	1 0	ILD	5
Sun et al. [22]	Korea	3	Second	Gefitinib 250 mg/day Pemetrexed	68 67	58 64	NR NR	1 0	0 0	Interstitial Pneumonitis	3
Maemondo et al. [23]	Japan	3	First	Gefitinib 250 mg/day Paclitaxel + carboplatin	114 113	63.9 62.6	10.3 4 cycles	6 0	1 0	ILD	3
Mitsudomi et al. [24]	Japan	3	First	Gefitinib 250 mg/day Docetaxel + cisplatin	87 88	64 64	5.5 2.1	2 0	1 0	ILD	3
Takeda et al. [25]	Japan	3	Maintenance	Gefitinib 250 mg/day after chemotherapy Platinum-doublet chemotherapy	300 298	62 63	2.3 3 cycles	4 2	0 0	ILD	3
Lee et al. [26]	Korea	3	Second	Gefitinib 250 mg/day Docetaxel	81 76	57 58	NR NR	3 3	2 0	ILD-type	3
Mok et al. [35]	Asian	3	First	Gefitinib 250 mg/day Paclitaxel + carboplatin	607 589	57 57	5.6 4.1	16 8	3 1	ILD	3
Goss et al. [28]	Global	2	First	Gefitinib 250 mg/day Placebo	100 101	74 76	1.7 1.5	0 1	0 0	ILD-type	5
Kim et al. [29]	Global	3	Second or Third	Gefitinib 250 mg/day Docetaxel	729 715	61 60	4.4 3.0	10 8	NR NR	ILD	3
Maruyama et al. [30]	Japan	3	Second or third	Gefitinib 250 mg/day Docetaxel	244 239	NR NR	2.0 3 cycles	14 7	3 0	ILD	3
Crino et al. [31]	Global	2	First	Gefitinib 250 mg/day Vinorelbine	94 96	74 74	NR NR	2 0	0 0	ILD-type	3
Kelly et al. [32]	United States Canada	3	Maintenance	Gefitinib 250 mg/day after chemoradiotherapy Placebo after chemoradiotherapy	107 125	62 61	NR NR	3 0	0 0	Interstitial pneumonitis	3
Cufer et al. [33]	Global	2	Second	Gefitinib 250 mg/day Docetaxel	68 71	63 59.5	3.0 2.8	0 2	0 0	ILD-type	3
Thatcher et al. [34]	Global	3	Second or Third	Gefitinib 250 mg/day Placebo	1126 562	62 61	2.9 2.7	11 6	NR NR	ILD	5
Herbst et al. [15]	United States	3	First	Gefitinib 250 mg/day plus paclitaxel + carboplatin Gefitinib 500 mg/day plus	342 342	61 62	4.3 3.3	7 5	0 0	ILD-type	5

Abbildung 6: aus Shi et al. 2013 (Studiencharakteristika, Ausschnitt)

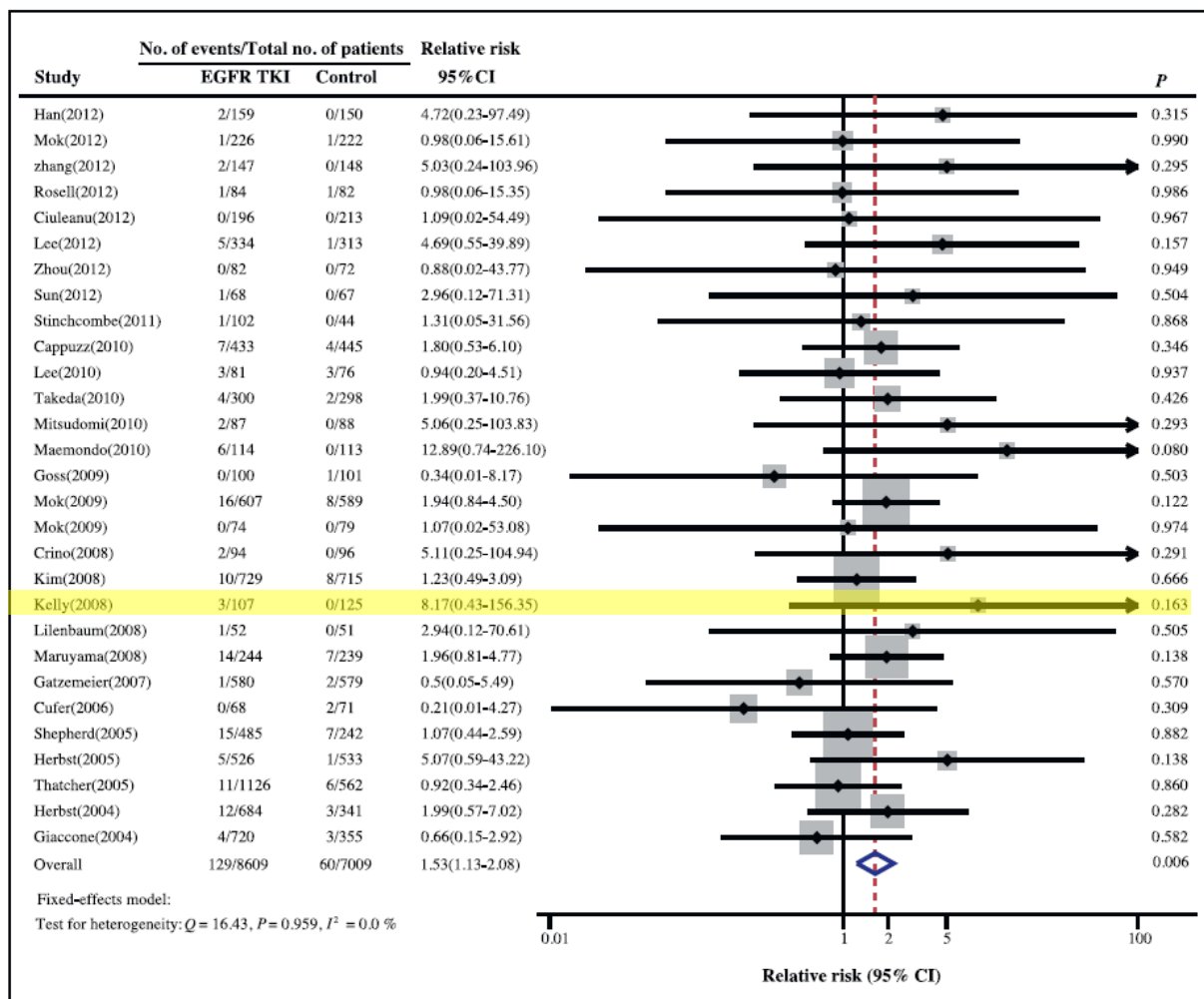


Abbildung 7: aus Shi et al. 2013 (Risk of Interstitial lung disease)

Literatur

1. **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.
2. **PDQ® Adult Treatment Editorial Board.** Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ) [online]. Updated: 05.2016. Bethesda (USA): National Cancer Institute (NCI),; 2016. [Zugriff: 30.05.2016]. URL: <http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/all>.
3. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.
4. **Rodrigues G, Choy H, Bradley J, Rosenzweig KE, Bogart J, Curran WJ, Jr., et al.** Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(3):141-148.
5. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014;83(2):231-239.
6. **Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al.** Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013;8(9):1181-1189.
7. **Zhang C, Huang C, Wang J, Wang X, Li K.** Maintenance or Consolidation Therapy for Non--Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis Involving 5841 Subjects. *Clin Lung Cancer* 2015;16(5):e15-23.