

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (Imfinzi®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Durvalumab gegenüber BSC.....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/2	Programmed Cell Death-Ligand 1/2
SGB	Sozialgesetzbuch
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing and Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel
Telefon:	04103 708-3233
Fax:	04103 708-73233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Durvalumab
Handelsname:	Imfinzi®
ATC-Code:	L01XC28

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G1-Klasse, der an den Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) bindet und so die Interaktion von PD-L1 mit seinem Rezeptor, Programmed Cell Death 1 (PD-1) unterbindet. Der Signalweg PD-L1/PD-1 gehört zu den inhibierenden Immune-Checkpoint-Signalwegen, die das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung sowie die Dauer einer Immunantwort begrenzen und Entzündungsreaktion, Toleranz und Homöostase regulieren. PD-1 ist ein negativer Regulator der T-Zellen und wird neben PD-L1 durch PD-L2 aktiviert. Durch die Interaktion von Rezeptor und Ligand können das Priming und die T-Zellaktivierung negativ beeinflusst werden. Dieser Signalweg kann auch von Tumoren ausgenutzt werden (Escape-Mechanismus). Durch PD-L1-Expression auf der Zelloberfläche der Tumoren üben diese einen negativen Einfluss auf die Effektor-Funktion der T-Zelle aus und können einer Immunantwort entgehen.

Durvalumab greift an diesem Escape-Mechanismus an. Durch die Blockade von PD-L1 wird die Interaktion zwischen dem auf der antigenpräsentierenden Zelle exprimierten PD-L1 mit dem auf der T-Zell-Oberfläche exprimierten Immune-Checkpoint-Rezeptor PD-1 während der Priming-/Aktivierungs-Phase der T-Zellen im Lymphknoten inhibiert und dadurch eine verstärkte Aktivierung der T-Zelle ermöglicht. Des Weiteren verhindert diese Blockade eine Interaktion von tumoreigenem PD-L1 mit PD-1 und dem Rezeptor CD80 auf Tumorspezifischen T-Zellen im Tumorgewebe, wodurch T-Zellen Tumorzellen weiterhin erkennen

und eliminieren können. Die Interaktion von PD-1 mit PD-L2 wird durch die PD-L1-Blockade nicht beeinflusst.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet (im Anschluss an eine platinbasierte Radiochemotherapie) existieren keine anderen zugelassenen Arzneimittel mit entsprechender Evidenz für eine Wirksamkeit (siehe Tabelle 1-5).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).	21.09.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	BSC
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 14. Juli 2016 (Beratungsanforderung 2016-B-066) wurde für Durvalumab Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Da keine relevanten Änderungen oder neue Erkenntnisse vorliegen, die einen Wechsel der zVT begründen würden, folgt AstraZeneca dieser Entscheidung.

Unter BSC versteht der G-BA diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Durvalumab (Imfinzi®) ist 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.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Durvalumab (Imfinzi®) basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PACIFIC (D4191C00001, Datenschnitt 2 22.03.2018), die einen direkten Vergleich von Durvalumab mit der vom G-BA vorgegebenen zVT „Best-Supportive-Care“ (BSC, operationalisiert als Placebo) abbildet. Dem durch die Zulassungsbehörden bestimmten Anwendungsgebiet folgend, wurde die Teilpopulation von Patienten ausgewertet, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (im Weiteren „PD-L1-Population“ benannt).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage aktueller klinischer Evidenz basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten, Gesamtüberleben, Fernmetastasen, Zeit bis zur Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Die Analysen zum progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrates wurden ergänzend präsentiert.

Mortalität

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab mit einer HR von 0,54 im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 46% reduziert (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35;0,81]; $p=0,0034$). Die Nachhaltigkeit des Effekts auf das Gesamtüberleben zeigte sich bei Betrachtung des Anteils lebender Patienten nach 24 Monaten (Anteil [95%-KI]: Durvalumab 72,8% [66,2;78,4]; BSC 53,6% [42,5;63,4]).

Ergänzend hierzu war das mediane progressionsfreie Überleben unter Durvalumab um das Vierfache verlängert (Durvalumab: 23,9 Monate; BSC: 5,6 Monate). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war um 56% reduziert (HR [95% KI]: 0,44

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[0,31;0,63]; $p < 0,0001$). Die Chance für ein Tumorsprechen war im Durvalumab-Arm mehr als doppelt so hoch wie im BSC-Arm (OR [95% KI]: 2,46 [1,32;4,85]; $p = 0,0042$).

Morbidität

Das Risiko Fernmetastasen zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 60% reduziert (HR [95% KI]: 0,40 [0,26;0,61]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod wurde unter Durvalumab noch nicht erreicht, während sie unter BSC 17,1 Monate betrug. Unter Durvalumab wiesen 18,4% der Patienten neue Metastasen auf (gemäß BICR-Auswertung), gegenüber nahezu doppelt so vielen Patienten (36,3%) unter BSC. Hirnmetastasen fanden sich unter Durvalumab lediglich bei 4,7% der Patienten, während auch hier der Anteil an Patienten unter BSC mehr als doppelt so hoch ausfiel (12,1%). Auch in Bezug auf Knochenmetastasen zeigte sich, dass der Anteil an Patienten unter Durvalumab mit 0,9% deutlich niedriger lag als unter BSC mit 4,4%.

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod wurde unter Durvalumab um knapp 16 Monate hinausgezögert (25,8 Monate unter Durvalumab, 10,0 Monate unter BSC). Das Risiko, eine Folgetherapie zu benötigen, war im Beobachtungszeitraum im Durvalumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm statistisch signifikant um 49% reduziert (HR [95% KI]: 0,51 [0,36;0,73]; $p = 0,0002$).

Die überwiegende Mehrzahl der patientenberichteten Symptome, erfasst mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Ebenso ging die Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum inaktiven Komparator auch nicht mit einer Beeinträchtigung des patientenberichteten allgemeinen Gesundheitsstatus, erfasst mittels EORTC QLQ-C30 sowie auch EQ-5D VAS, einher. Für das Symptom „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“ konnte Durvalumab statistisch signifikant die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung hinauszögern (Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, HR [95%-KI]: 0,67 [0,48;0,93]; $p = 0,015$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30, zeigte sich im Studienverlauf kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem inaktiven Komparator BSC.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unter Behandlung mit Durvalumab zeigten sich Nachteile für einen Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse und für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Keine Unterschiede fanden sich hingegen für jegliche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten. Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass hier eine aktive antineoplastische Therapie mit ‚Beobachtendem Abwarten‘ (bzw. allenfalls rein supportiven Maßnahmen, ‚BSC‘) verglichen wurde. Hinzu kommt, dass auch verzögert einsetzende unerwünschte Ereignisse, bedingt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch die vorherige Radiochemotherapie, Einfluss auf beide Arme nehmen können. Aufgrund der guten Wirksamkeit war die mediane Beobachtungsdauer unter Durvalumab gegenüber BSC deutlich verlängert. Um der dadurch bedingten Verzerrung bei den absoluten Raten von unerwünschten Ereignissen Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Insgesamt führte das Nebenwirkungsprofil von Durvalumab auf Behandlungsgruppen-Ebene nicht zu einer Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität im Vergleich zu BSC. Insbesondere für die PD-(L)1-typischen immunvermittelten unerwünschten Ereignisse kann davon ausgegangen werden, dass sie von erfahrenen Ärzten gut zu behandeln sind.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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

Mit der PACIFIC-Studie stand eine direkt vergleichende RCT der Evidenzstufe Ib zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich zur zVT BSC zur Verfügung.

Für inoperable Patienten im Stadium III folgt nach erfolgreicher Radiochemotherapie aktuell das Therapiekonzept beobachtendes Abwarten/BSC, das mit einem hohen Risiko für einen lokalen Progress oder die Entwicklung von Fernmetastasen einhergeht. In den Daten zeigte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich dies in der Tatsache, dass nach zwei Jahren fast die Hälfte der Patienten im Placebo-Arm bereits verstorben war. Hauptziele einer Anschlusstherapie sollten daher bei guter Lebensqualität das Hinauszögern eines Rezidivs beziehungsweise die Erhaltung einer erzielten Tumorremission und damit eine Verlängerung der Krankheits- und Symptomkontrolle sowie eine Verlängerung des Überlebens sein. Damit einhergehen die Verzögerung weiterer Therapien und die Vermeidung von Nebenwirkungen, die besonders bei weiteren Chemotherapien belastend für den Patienten sind.

Durvalumab ermöglicht im Vergleich zur zVT eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für Durvalumab liegt somit im Vergleich zu BSC in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Der deutliche Therapieeffekt von Durvalumab zeigt sich bereits im erhöhten Tumoransprechen. Unter Durvalumab gibt es mehr Patienten, die eine komplette Remission erreichen oder potentiell in dieser verbleiben. Dies drückt sich auch in der erheblichen Verlängerung der Zeit bis zum Progress oder Tod aus. Aufgrund des hohen Progressionsrisikos der Patienten dieser Zielpopulation sowie der mit der Progression verbundenen schlechten Prognose ist der erreichte Therapieeffekt von immenser Bedeutung für den Patienten und unterstreicht die Relevanz des progressionsfreien Überlebens im Stadium III.

Auch die Vermeidung des Progresses in ein metastasiertes Krankheitsstadium (Stadium IV), ist von unmittelbarer Bedeutung für die Patienten. Durvalumab erreichte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Metastasen. Hirnmetastasen sind in diesem Zusammenhang besonders relevant. Sie können mit schwerwiegenden und für den Patienten belastenden Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Beeinflussung der Sensorik und Motorik verbunden sein und zu einer verkürzten Überlebenszeit führen. Aufgrund der Ergebnisse zur Verzögerung der Krankheitsprogression, speziell auch hinsichtlich der Entwicklung von Hirnmetastasen, ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die erhebliche Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie ist für die betroffenen Patienten gleichbedeutend relevant, da hierdurch erneute, belastende Chemotherapien verzögert werden können. Aufgrund der klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod, ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Durvalumab im Vergleich zu BSC.

Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen, dass die überwiegende Mehrzahl der patientenberichteten Symptome zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Ebenso gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des patientenberichteten globalen Gesundheitszustands. Für das Symptom „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“ wurde in der Durvalumab-Behandlungsgruppe indes sogar eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung beobachtet. Symptome wie Schmerzen sind oft Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitszustands und Symptomfreiheit bzw. die Verlängerung der Zeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bis zur Verschlechterung bereits bestehender Symptome hat hierbei eine besondere Bedeutung für den Patienten. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund des hier vorliegenden Vergleichs einer aktiven Behandlung gegenüber beobachtendem Abwarten/BSC im Anschluss an eine vorherige Behandlung. In der Symptomatik konnte, neben ansonsten vergleichbaren Ergebnissen zwischen beiden Armen, somit die Verschlechterung eines schwerwiegenden Symptoms hinausgezögert werden. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Symptomatik ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Der Stellenwert der hinsichtlich der Mortalität und Morbidität erreichten Vorteile wird durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiter gestützt. Es ist zudem besonders bemerkenswert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Durvalumab-Studienarm keine statistisch signifikante Beeinträchtigung im Vergleich zu der Gruppe der Patienten aufweist, die lediglich beobachtet wurden, das heißt keinerlei aktive Tumorbehandlung erhalten haben. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird dennoch **kein Zusatznutzen** von Durvalumab gegenüber der zVT abgeleitet.

Bei den Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab im Vergleich zum inaktiven Komparator BSC. Dies gilt für einen Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse und für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, nicht jedoch für jegliche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten. Der Stellenwert der beobachteten unerwünschten Ereignisse relativiert sich angesichts fehlender Gruppenunterschiede hinsichtlich des patientenberichteten globalen Gesundheitszustands und insbesondere auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Herabstufung des in den anderen Endpunkten gezeigten Zusatznutzens wäre somit nicht sachgerecht. Daher wird für Sicherheit und Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden bzw. **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

In der **Gesamtschau** der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, aufgrund

- einer bisher nicht erreichten, erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- eines deutlichen Hinauszögerns der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Fernmetastasen und des verzögerten Einsatzes belastender Folgetherapien,
- einer Erhaltung des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verzögerung einer Verschlechterung des Krankheitssymptoms „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“

ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Durvalumab. Dieser Zusatznutzen gilt für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9 fasst die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber BSC zusammen.

Tabelle 1-9: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Durvalumab gegenüber BSC

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	70/212 (33,0)	NR	45/91 (49,5)	29,1	HR: 0,54 [0,35;0,81]; 0,0034	
Progressionsfreies Überleben (BICR)						
PD-L1- Population	99/212 (46,7)	23,9	66/91 (72,5)	5,6	HR: 0,44 [0,31;0,63]; <0,0001	
Objektive Ansprechrate (BICR)						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	64/197 (32,5)	-	14/85 (16,5)	-	OR: 2,46 [1,32;4,85]; 0,0042	
Morbidität						
Fernmetastasen						
Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	66/212 (31,1)	NR	52/91 (57,1)	17,1	HR: 0,40 [0,26;0,61]; <0,0001	
Zeit bis zur Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1- Population	108/212 (50,9)	25,8	63/91 (69,2)	10,0	HR: 0,51 [0,36;0,73]; 0,0002	
Symptomatik und Gesundheitszustand						
EORTC QLQ-C30^a – Zeit bis zur Verschlechterung						Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Fatigue						
PD-L1- Population	127/206 (61,7)	3,7	61/88 (69,3)	3,8	HR: 0,82 [0,60;1,12]; 0,204	
Übelkeit und Erbrechen						
PD-L1- Population	81/212 (38,2)	NR	36/89 (40,4)	20,6	HR: 0,86 [0,58;1,29]; 0,450	
Schmerzen						Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PD-L1- Population	136/211 (64,5)	5,5	57/88 (64,8)	4,8	HR: 0,86 [0,63;1,19]; 0,340	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Dyspnoe						
PD-L1- Population	122/204 (59,8)	5,6	54/87 (62,1)	4,2	HR: 0,89 [0,64;1,24]; 0,471	
Schlaflosigkeit						
PD-L1- Population	117/203 (57,6)	9,2	49/89 (55,1)	9,2	HR: 0,95 [0,68;1,35]; 0,782	
Appetitverlust						
PD-L1- Population	97/201 (48,3)	14,0	33/88 (37,5)	33,4	HR: 1,24 [0,83;1,89]; 0,313	
Verstopfung						
PD-L1- Population	82/206 (39,8)	30,2	40/88 (45,5)	16,8	HR: 0,77 [0,53;1,15]; 0,184	
Diarrhö						
PD-L1- Population	88/212 (41,5)	22,0	41/89 (46,1)	16,5	HR: 0,84 [0,58;1,24]; 0,371	
Finanzielle Schwierigkeiten						
PD-L1- Population	67/195 (34,4)	NR	34/88 (38,6)	20,6	HR: 0,77 [0,51;1,18]; 0,211	
<i>EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung</i>						
Dyspnoe						
PD-L1- Population	156/208 (75,0)	2,0	60/89 (67,4)	3,7	HR: 1,15 [0,85;1,57]; 0,371	
Schmerzen in der Brust						
PD-L1- Population	95/206 (46,1)	17,2	42/89 (47,2)	7,4	HR: 0,88 [0,61;1,28]; 0,487	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter						
PD-L1- Population	110/209 (52,6)	10,3	42/89 (47,2)	9,3	HR: 0,96 [0,67;1,39]; 0,831	
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers						
PD-L1- Population	106/206 (51,5)	9,2	58/88 (65,9)	5,6	HR: 0,67 [0,48;0,93]; 0,015	
Husten						
PD-L1- Population	118/199 (59,3)	5,6	55/83 (66,3)	5,5	HR: 0,94 [0,68;1,33]; 0,693	
Hämoptyse						
PD-L1- Population	49/210 (23,3)	NR	25/90 (27,8)	NR	HR: 0,70 [0,43;1,16]; 0,147	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Wunder Mund							
PD-L1- Population	85/207 (41,1)	22,2	30/90 (33,3)	27,7	HR: 1,14 [0,76;1,78]; 0,545		
Dysphagie							
PD-L1- Population	59/201 (29,4)	NR	26/84 (31,0)	29,6	HR: 0,85 [0,54;1,38]; 0,489		
Periphere Neuropathie							
PD-L1- Population	110/207 (53,1)	9,2	47/89 (52,8)	7,9	HR: 0,99 [0,71;1,42]; 0,980		
Haarausfall							
PD-L1- Population	49/185 (26,5)	NR	27/82 (32,9)	29,6	HR: 0,73 [0,46;1,19]; 0,202		
<i>EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur Verschlechterung</i>							
PD-L1- Population; MID 7 Punkte	118/212 (55,7)	9,1	49/90 (54,4)	6,1	HR: 0,98 [0,70;1,38]; 0,854		
PD-L1- Population; MID 10 Punkte	115/212 (54,2)	9,2	47/90 (52,2)	6,1	HR: 1,01 [0,72;1,44]; 0,996		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>EORTC QLQ-C30^a – Zeit bis zur Verschlechterung</i>						Kein Zusatznutzen	
Globaler Gesundheitsstatus							
PD-L1- Population	118/210 (56,2)	9,2	43/89 (48,3)	10,9	HR: 1,16 [0,82;1,67]; 0,420		
Physische Funktion							
PD-L1- Population	111/212 (52,4)	10,9	44/89 (49,4)	9,2	HR: 1,05 [0,74;1,51]; 0,784		
Rollenfunktion							
PD-L1- Population	124/206 (60,2)	5,6	53/88 (60,2)	7,4	HR: 0,96 [0,69;1,34]; 0,794		
Kognitive Funktion							
PD-L1- Population	120/212 (56,6)	7,3	48/89 (53,9)	9,3	HR: 1,04 [0,74;1,47]; 0,861		
Emotionale Funktion							
PD-L1- Population	94/210 (44,8)	17,1	46/89 (51,7)	9,5	HR: 0,72 [0,50;1,05]; 0,079		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Soziale Funktion						
PD-L1- Population	102/209 (48,8)	11,1	45/89 (50,6)	9,2	HR: 0,99 [0,69;1,43]; 0,947	
Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum ersten Auftreten						
Unerwünschte Ereignisse						Kein Zusatznutzen
PD-L1- Population	205/213 (96,2)	0,5	83/90 (92,2)	0,7	HR: 1,27 [0,98;1,64]; 0,0664	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
PD-L1- Population	64/213 (30,0)	NR	18/90 (20,0)	NR	HR: 1,52 [0,92;2,65]; 0,1009	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
PD-L1- Population	36/213 (16,9)	NR	5/90 (5,6)	NR	HR: 2,93 [1,26;8,54]; 0,0102	
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1- Population	72/213 (33,8)	NR	21/90 (23,3)	NR	HR: 1,46 [0,92;2,44]; 0,1124	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
PD-L1- Population	8/213 (3,8)	NR	4/90 (4,4)	NR	HR: 0,76 [0,24;2,83]; 0,6537	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
PD-L1- Population	146/213 (68,5)	2,8	39/90 (43,3)	14,3	HR: 1,82 [1,29;2,62]; 0,0005	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse						
PD-L1- Population	58/213 (27,2)	NR	4/90 (4,4)	NR	HR: 6,48 [2,67;21,36]; <0,0001	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
PD-L1- Population	12/213 (5,6)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,90 [0,96;89,23]; 0,0564	
Untergruppe: immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
PD-L1- Population	11/213 (5,2)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,52 [0,88;82,52]; 0,0759	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1- Population	25/213 (11,7)	NR	2/90 (2,2)	NR	HR: 4,86 [1,45;30,21]; 0,0071	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4						
PD-L1- Population	12/213 (5,6)	NR	1/90 (1,1)	NR	HR: 4,72 [0,93;85,98]; 0,0639	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PACIFIC-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab		BSC		Behandlungseffekt Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die zum Tod führen						
PD-L1- Population	0/213 (0,0)	-	0/90 (0,0)	-	-	
Untergruppe: immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen						
PD-L1- Population	0/213 (0,0)	-	0/90 (0,0)	-	-	
PD-L1-Population: Alle Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimension 5 level health state utility index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NR: Nicht berichtet bzw. nicht erreicht; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: AstraZeneca Analyse PD-L1-Population						

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

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

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

In Deutschland versterben jährlich 29.560 Männer bzw. 15.524 Frauen an den Folgen eines Lungenkarzinoms (Stand 2014). Damit stellt die Erkrankung bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Die Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahr 2014 bei 53.835 (34.559 Männer und 19.276 Frauen), für das Jahr 2018 wird mit einem Anstieg auf 55.700 Fälle (33.700 Männer und 22.000 Frauen) gerechnet.

Lungenkrebs wird häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, woraus eine sehr schlechte Prognose für die Patienten resultiert. So liegt das relative 5-Jahres-Überleben von Patienten im Stadium III bei 14,2%, im Stadium IV hingegen bei lediglich 4,5%. Die therapeutische Zielsetzung ändert sich ebenfalls mit dem Fortschreiten der Erkrankung: Während Patienten bis zum Stadium III vorrangig mit kurativer Absicht therapiert werden, werden im Stadium IV überwiegend palliative Therapiekonzepte eingesetzt.

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Patienten mit NSCLC im Stadium III, die hinsichtlich ihrer Operabilität unterteilt werden. Durvalumab ist für Patienten zugelassen, für die eine Operation des Tumors keine Therapieoption darstellt.

Zusammenfassend umfasst die Zielpopulation von Durvalumab erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Standardtherapie des inoperablen NSCLC im Stadium III ist die Radiochemotherapie, also eine kombinierte Anwendung von Bestrahlung mit einer zytotoxisch wirksamen Substanz.

Im Anschluss an eine Radiochemotherapie haben NSCLC-Patienten im Stadium III jedoch einen hohen therapeutischen Bedarf aufgrund:

- eines hohen Progressionsrisikos für Patienten nach Radiochemotherapie
- schlechter Prognose für die Patienten trotz kurativer Therapieintention
- fehlender Therapieoptionen um Progression und Metastasenbildung zu verhindern

Ein Herauszögern der Krankheitsprogression, im Idealfall eine Remission und deren Erhalt, sowie eine damit einhergehende Verlängerung des Gesamtüberlebens, stellen damit das vorrangige Therapieziel dar. Weiterhin sind der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Krankheitssymptomen oder deren Verschlechterung von wesentlicher Bedeutung.

Durvalumab stellt die erste und bisher einzige Therapieoption für diese Patienten dar und erlaubt:

- eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein deutliches Hinauszögern der Krankheitsprogression sowie des Auftretens von Fernmetastasen und einen verzögerten Einsatz belastender Folgetherapien,
- eine Erhaltung des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Verzögerung einer Verschlechterung des Krankheitssymptoms „Schmerzen an anderen Stellen des Körpers“

Durvalumab adressiert somit eindrücklich und nachhaltig den dringenden Bedarf nach einer wirkungsvollen Therapie, um das Progressionsrisiko im vorliegenden Anwendungsgebiet zu senken und die Prognose für die betroffenen Patienten zu verbessern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	1.398-1.574
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	erheblich	1.398-1.574
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	weiblich ^b : 104.281,32 € männlich ^b : 122.695,82 €	<u>Gesamtspanne^c</u> : 145.785.285,36 € - 193.123.220,68 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Gabe von Durvalumab ist beschränkt auf maximal 12 Monate c: Basierend auf dem weiblichen durchschnittlichen Körpergewicht (68,4 kg) und dem männlichen durchschnittlichen Körpergewicht (84,3 kg), gemäß Mikrozensus, wird eine Gewichtsspanne von 68,4 kg (Jahrestherapiekosten: 145.785.285,36 € - 164.138.797,68 €) bis 84,3 kg (Jahrestherapiekosten: 171.528.756,36 €- 193.123.220,68 €) angelegt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
145.785.285,36 € - 193.123.220,68 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	weiblich ^b : 104.281,32 € männlich ^b : 122.695,82 €	<u>Gesamtspanne^c</u> : 145.785.285,36 € - 193.123.220,68 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Gabe von Durvalumab ist beschränkt auf maximal 12 Monate</p> <p>c: Basierend auf dem weiblichen durchschnittlichen Körpergewicht (68,4 kg) und dem männlichen durchschnittlichen Körpergewicht (84,3 kg), gemäß Mikrozensus, wird eine Gewichtsspanne von 68,4 kg (Jahrestherapiekosten: 145.785.285,36 € - 164.138.797,68 €) bis 84,3 kg (Jahrestherapiekosten: 171.528.756,36 €- 193.123.220,68 €) angelegt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
145.785.285,36 € - 193.123.220,68 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Inoperables NSCLC (Stadium III)	BSC	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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