

IQWiG-Berichte – Nr. 740

**Durvalumab
(lokal fortgeschrittenes,
inoperables NSCLC) –
Addendum zum Auftrag A18-69**

Addendum

Auftrag: A19-21
Version: 1.0
Stand: 15.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Addendum zum Auftrag A18-69

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-21

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Daniela Preukschat
- Ulrich Grouven
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Daten zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie EQ-5D VAS.....	2
2.2 Nachgereichte Daten zu spezifischen UE: Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5	5
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	9
Anhang A – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	10
Anhang B – Nachgereichte Daten für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC mit Placebo + BSC (PD-L1 Population)	3
Tabelle 2: CTCAE- Grade der spezifische UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	7
Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC mit Placebo + BSC (PD-L1 Population)	22

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	10
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	11
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	12
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitminderung (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	12
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	13
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	13
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	14
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	14
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	15
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	15
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	16
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hämoptoe (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	16
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	17
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	17
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	18

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	18
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	19
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	19
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	20
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	20
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	21
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
EQ-5D	European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
FAS	Full Analysis Set
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-69 (Durvalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) [2] für die Indikation lokal fortgeschrittenes inoperables nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) bei Patientinnen und Patienten, deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, die Studie PACIFIC zum Vergleich von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC vorgelegt. Eine Teilpopulation dieser Studie, nämlich die Population der Patientinnen und Patienten, deren NSCLC Tumore Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren, wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU Daten für die Studie PACIFIC für den European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und den EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) sowie für die visuelle Analogskala [VAS] des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens [EQ-5D] nachgereicht. Außerdem hat der pU Daten für die Studie PACIFIC zur Verteilung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten spezifischen (UE) auf die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 1-5 nachgereicht.

Der G-BA beauftragt das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen [3] und unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Daten zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie EQ-5D VAS

In der Studie PACIFIC wurden Symptome mittels der Symptomskalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 und die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Der pU stellt dazu in seinem Dossier für die Endpunkte Symptomatik und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrere Analysen dar [2]. Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung) wurden jedoch in der Nutzenbewertung A18-69 [1] aufgrund der Operationalisierung des Responsekriteriums nicht herangezogen. In die vom pU im Dossier vorgelegten Responderanalysen ging nämlich zusätzlich der Tod als Ereignis ein. Für die Nutzenbewertung A18-69 wurden deshalb ausschließlich die stetigen Analysen auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU Auswertungen für die Studie PACIFIC für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 nachgereicht. Die Operationalisierung des Responsekriteriums in den vorgelegten Responderanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) wird als adäquat erachtet. Für die Bewertung der Endpunkte zur Symptomatik wird die Verschlechterung dabei definiert als eine Zunahme von mindestens 10 Punkten auf der jeweiligen Skala gegenüber dem Ausgangswert unter Zensierung des Ereignisses Tod. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert unter Zensierung des Ereignisses Tod.

Im Unterschied zu den vom pU vorgelegten Daten in Modul 4 beziehen sich die nachgereichten Auswertungen auf das Full Analysis Set (FAS). Im Modul 4 des pU basierte demgegenüber die Analyse auf allen Patientinnen und Patienten des FAS, deren Baseline-Score ≤ 90 Punkte betrug (für die Symptomskalen) bzw. auf allen Patientinnen und Patienten des FAS, die zu Baseline einen Score von ≥ 10 aufwiesen (für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Die Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten ist jedoch gering, sodass keine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung vor.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für die Endpunkte zur Symptomatik und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Kaplan-Meier-Kurven zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC mit Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a					
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
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) ^a					
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

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC mit Placebo + BSC (PD-L1 Population) (Fortsetzung)

Studie	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)					
Morbidität					
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)^b					
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
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
a: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Zeit zwischen Randomisierung und der 1. klinisch relevanten Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod)					
b: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Zeit zwischen Randomisierung und der 1. klinisch relevanten Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod)					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

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

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

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

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

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Die vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) vorgelegten Auswertungen (unter Zensierung des Ereignisses Tod) sind wie bereits in der Nutzenbewertung A18-69 [1] beschrieben unabhängig von einer Zensierung des Ereignisses Tod nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Diese Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert (unter Verwendung einer Minimal important Difference [MID] von 7 oder 10 Punkten) werden ergänzend im Anhang B dargestellt. Wie in der Nutzenbewertung A18-69 [1] beschrieben ist jedoch die Auswertung der mittleren Änderung die für die Bewertung relevante Auswertung.

2.2 Nachgereichte Daten zu spezifischen UE: Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5

Nicht für alle in der Nutzenbewertung A18-69 berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier des pU hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für die relevante PD-L1-Population der Studie PACIFIC liegen zudem im Dossier keine Angaben zu der Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5 vor. Deshalb wurden in der Nutzenbewertung A18-69 die Endpunkte Abbruch wegen UE, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Systemorganklasse [SOC], UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Schwindelgefühl (bevorzugter Begriff [PT], UE) der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU Auswertungen für die Studie PACIFIC für die Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5 für die in der Bewertung ausgewählten spezifischen UE Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)

und Schwindelgefühl (PT, UE) nachgereicht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE legt er diese Auswertung nicht vor.

Der pU legt außerdem eine Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5 für die beiden PTs strahlenbedingte Pneumonitis und Pneumonitis vor. Die in der Nutzenbewertung A18-69 geforderte zusammenfassende Auswertung der PTs strahlenbedingte Pneumonitis und Pneumonitis (Auswertung ohne Einschränkung auf immunvermittelte Pneumonitiden [gemäß Definition des pU]) legt der pU jedoch nicht vor.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die Endpunkte zu spezifischen UE (Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5).

Tabelle 2: CTCAE- Grade der spezifische UEs – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 213	Placebo N = 90
PACIFIC		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)	73 (34,3)	14 (15,6)
CTCAE Grad 1	38 (17,8)	6 (6,7)
CTCAE Grad 2	30 (14,1)	6 (6,7)
CTCAE Grad 3-4	4 (1,9)	1 (1,1)
CTCAE Grad 5	1 (0,5)	1 (1,1)
Schwindelgefühl (PT, UE)	13 (6,1)	12 (13,3)
CTCAE Grad 1	11 (5,2)	10 (11,1)
CTCAE Grad 2	2 (0,9)	2 (2,2)
CTCAE Grad 3-4	0 (0)	0 (0)
CTCAE Grad 5	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	99 (46,5)	22 (24,4)
CTCAE Grad 1	77 (36,2)	21 (23,3)
CTCAE Grad 2	20 (9,4)	1 (1,1)
CTCAE Grad 3-4	2 (0,9)	0 (0)
CTCAE Grad 5	0 (0)	0 (0)
Pneumonitis (PT, UE)	26 (12,2)	6 (6,7)
CTCAE Grad 1	6 (2,8)	2 (2,2)
CTCAE Grad 2	14 (6,6)	3 (3,3)
CTCAE Grad 3-4	6 (2,8)	1 (1,1)
CTCAE Grad 5	0 (0)	0 (0)
Strahlenbedingte Pneumonitis (PT, UE)	47 (22,1)	10 (11,1)
CTCAE Grad 1	24 (11,3)	3 (3,3)
CTCAE Grad 2	18 (8,5)	5 (5,6)
CTCAE Grad 3-4	4 (1,9)	1 (1,1)
CTCAE Grad 5	1 (0,5)	1 (1,1)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Die Endpunkte Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) und Schwindelgefühl (PT,

UE) werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die aufgetretenen Ereignisse mehrheitlich dem CTCAE Grad 1 oder 2 zuzuordnen sind. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt eine Auswertung zu der Verteilung der Ereignisse auf die CTCAE-Grade 1-5 nicht vor. Deshalb wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Insgesamt entspricht somit die Einstufung der Endpunkte zu Nebenwirkungen der Einschätzung in A18-69.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Durvalumab aus der Dossierbewertung A18-69 [1] nicht.

Die Gesamtschau der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + BSC im Vergleich zu BSC ist unverändert. Zudem fehlt für die Bewertung weiterhin eine zusammenfassende Auswertung der PTs strahlenbedingte Pneumonitis und Pneumonitis (Auswertung ohne Einschränkung auf immunvermittelte Pneumonitiden).

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Durvalumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-69 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-69 [online]. 10.01.2019 [Zugriff: 23.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 710). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-69_Durvalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Durvalumab (Imfinzi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.10.2018 [Zugriff: 25.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/405/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 710: Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-69. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/405/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

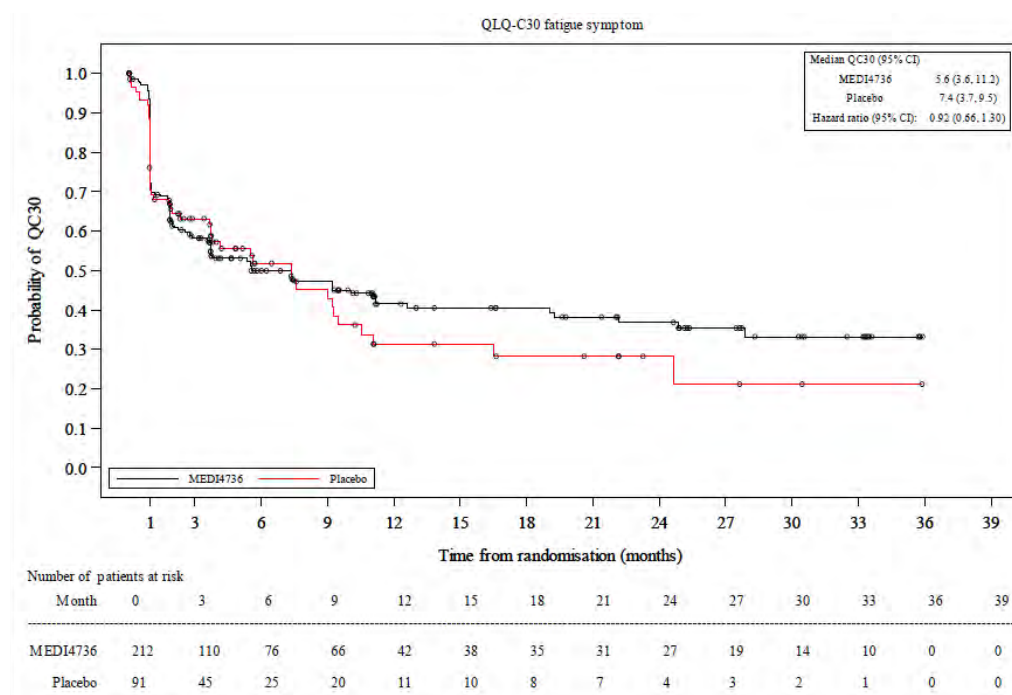


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

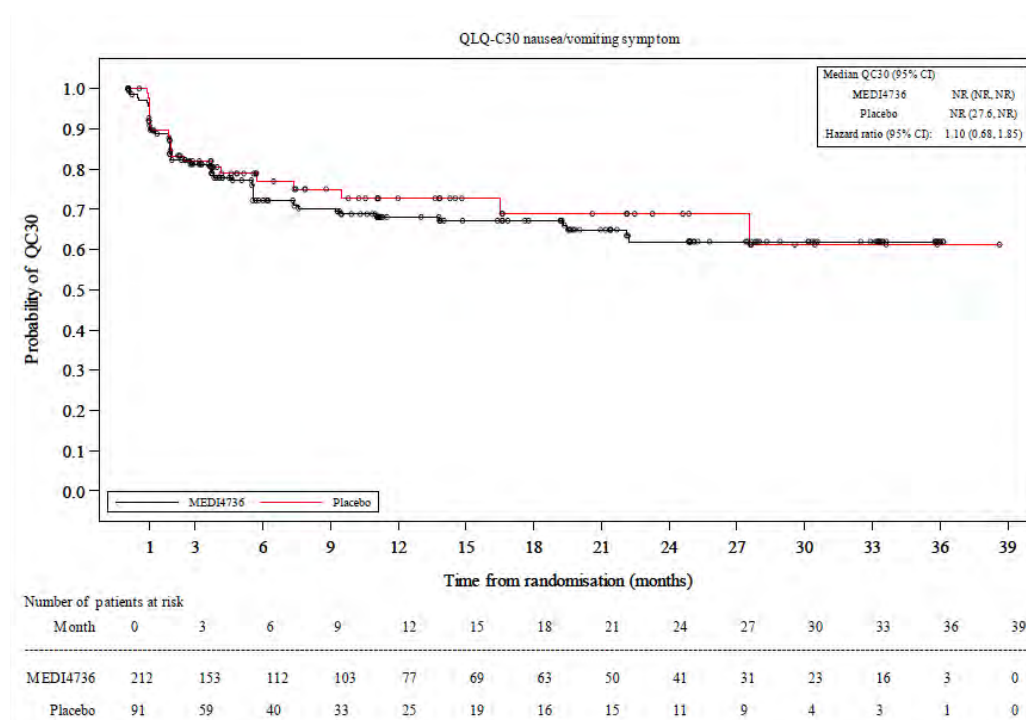


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

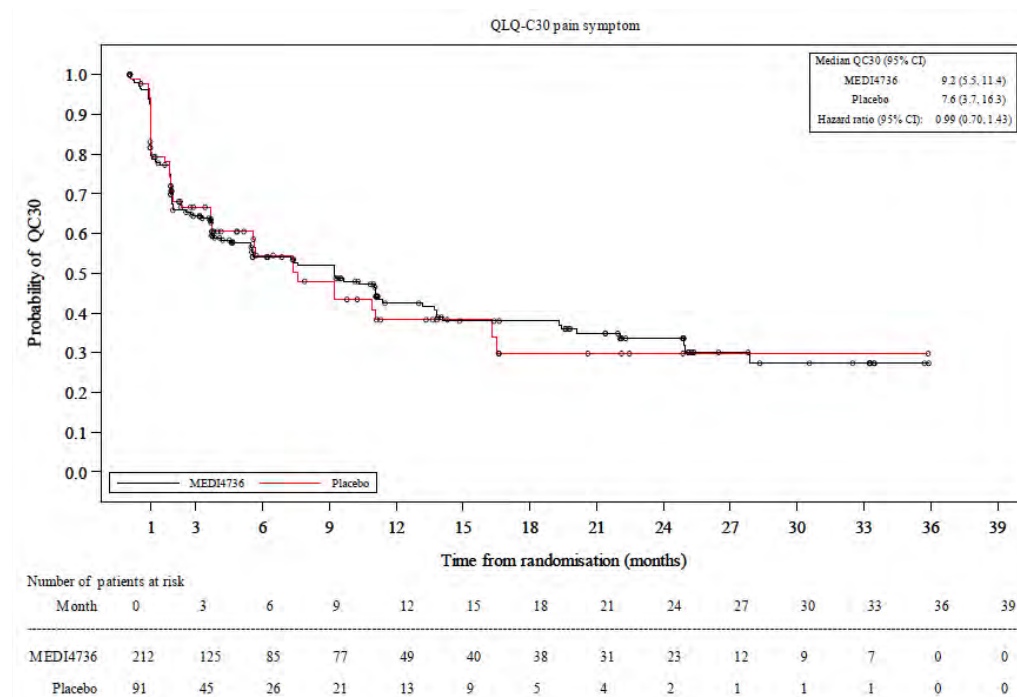


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

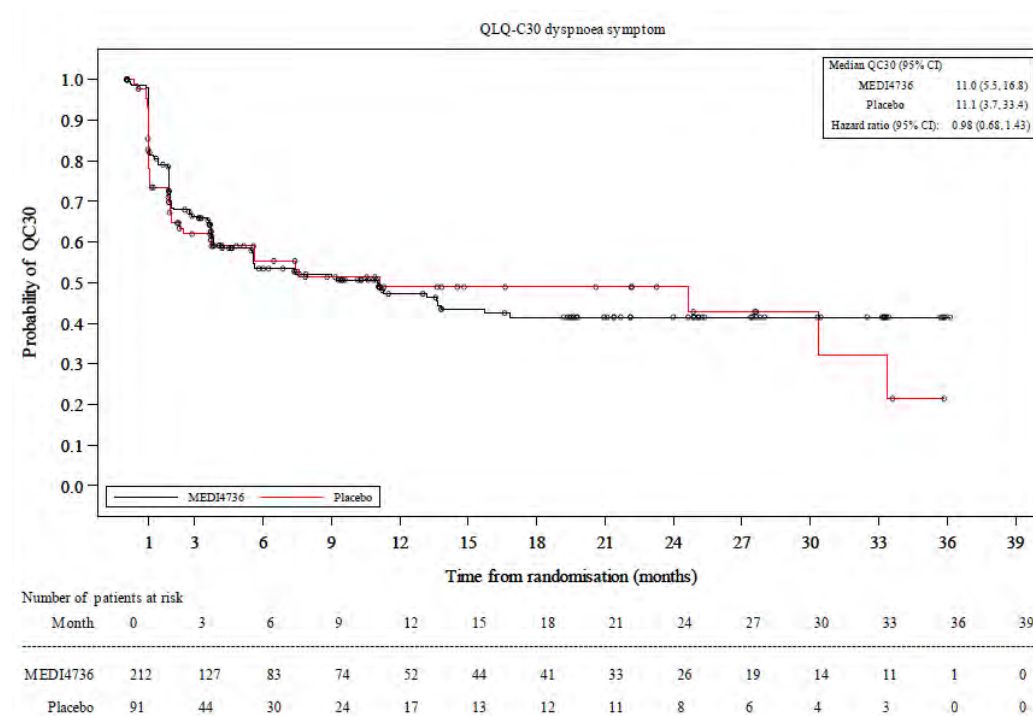


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

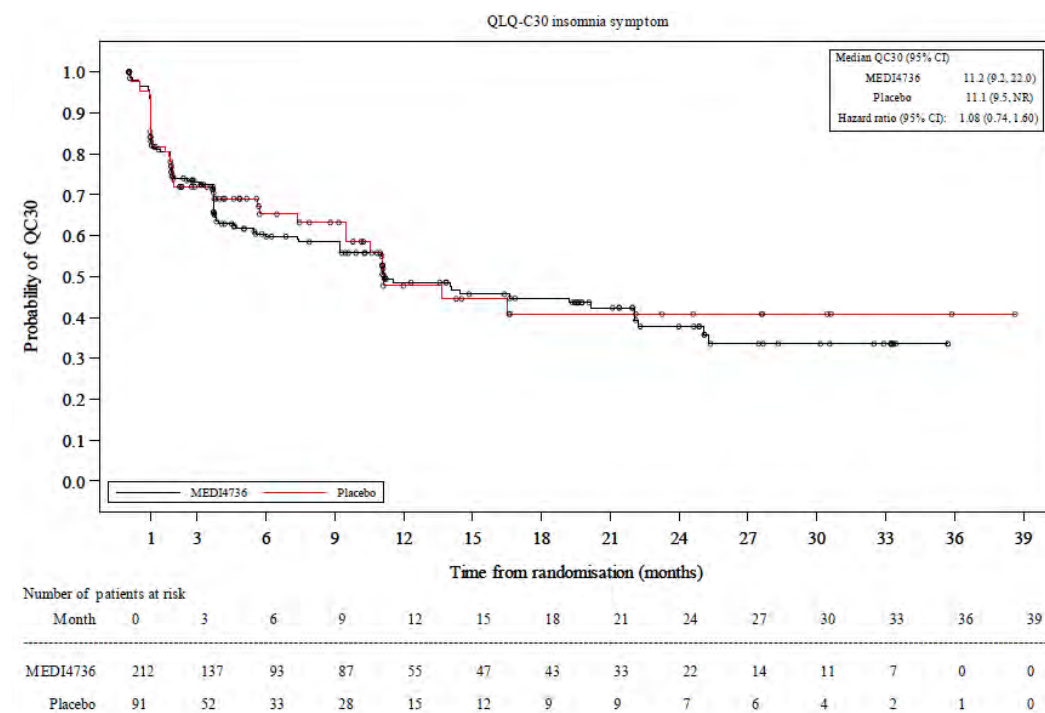


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)
– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

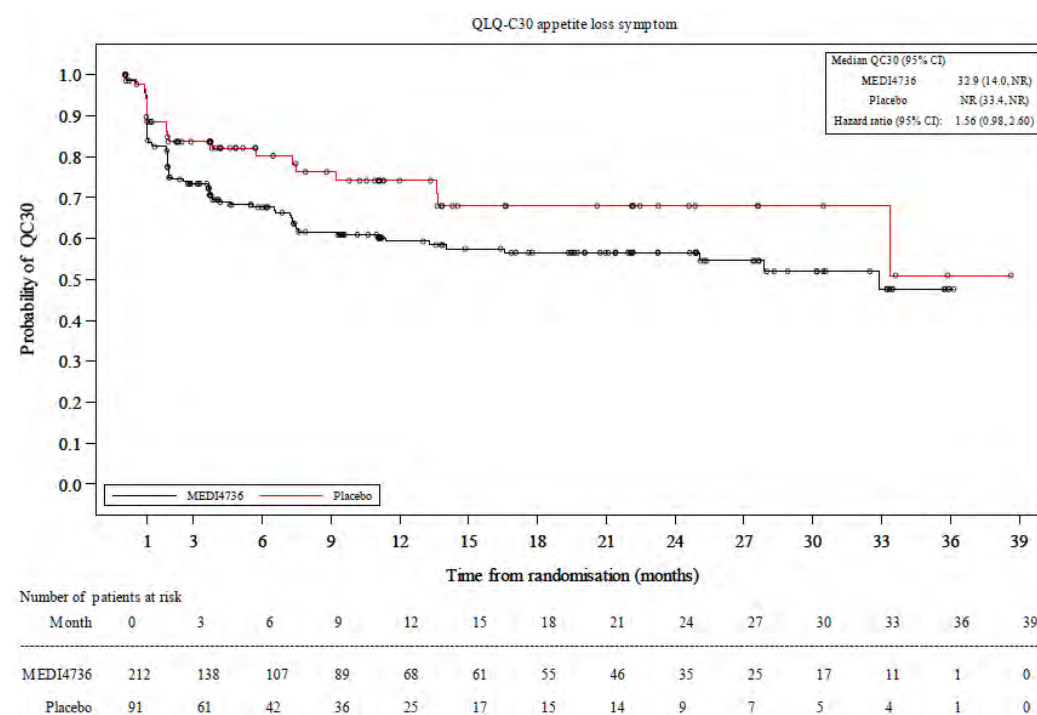


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitminderung (EORTC QLQ-C30)
– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

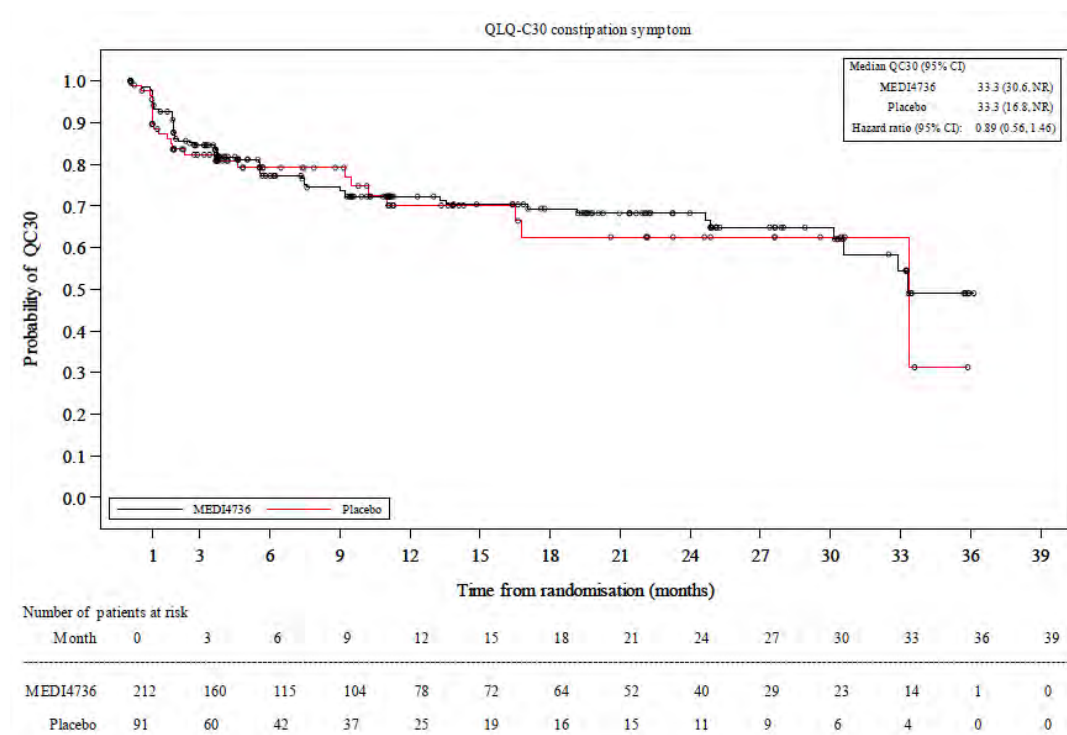


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

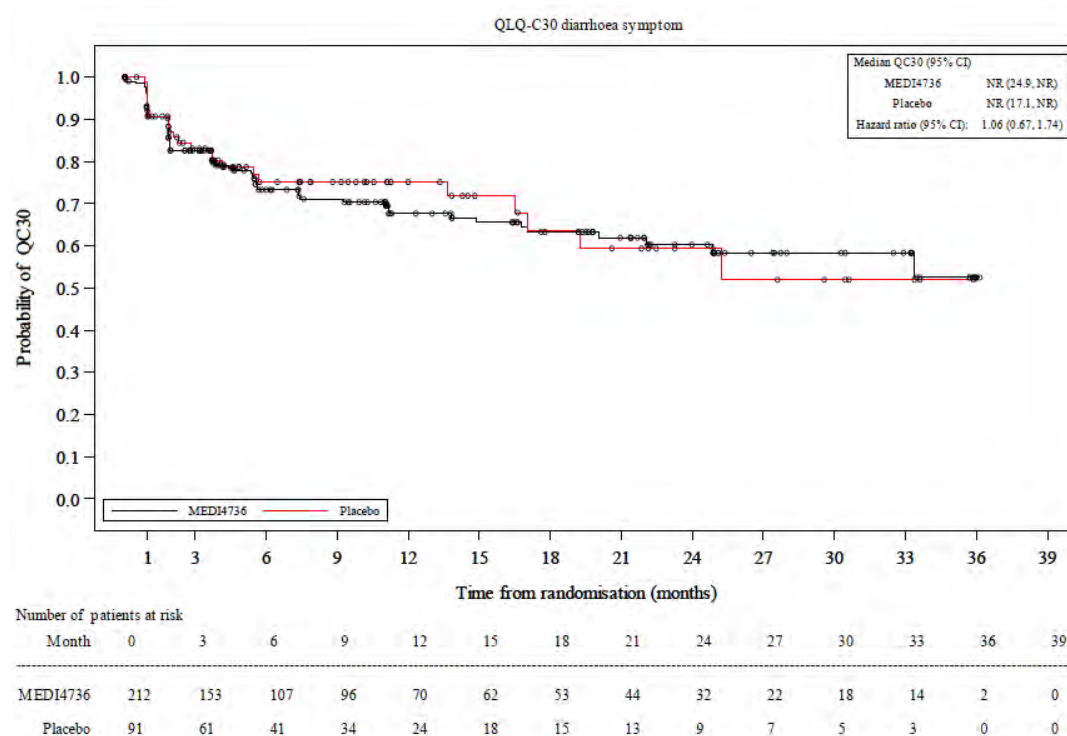


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

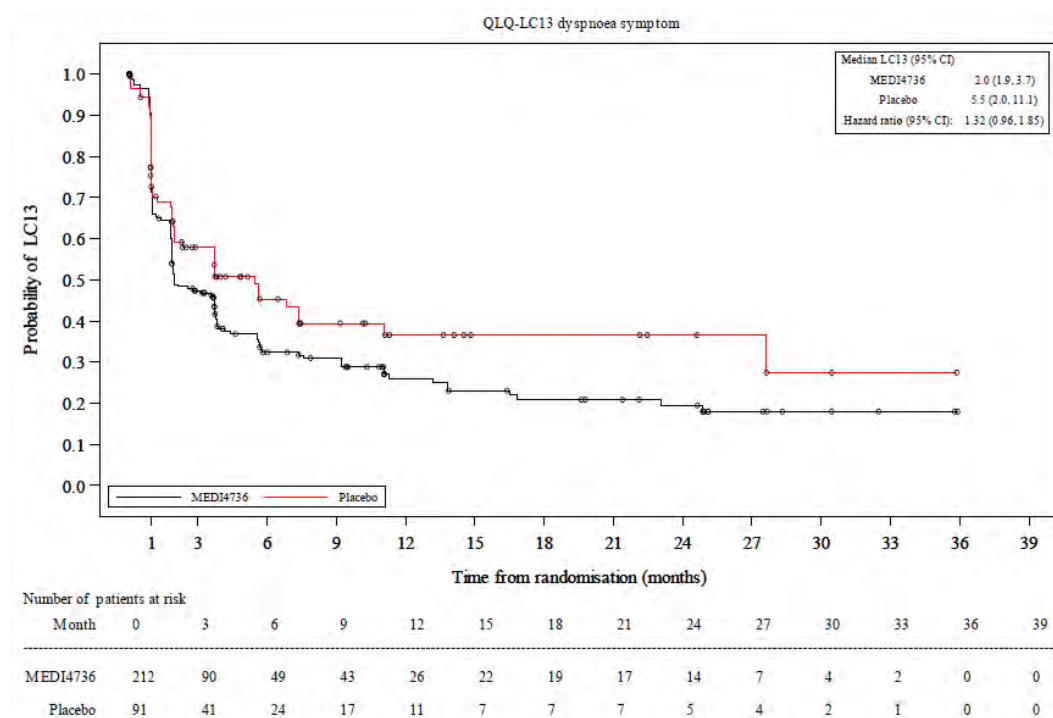


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

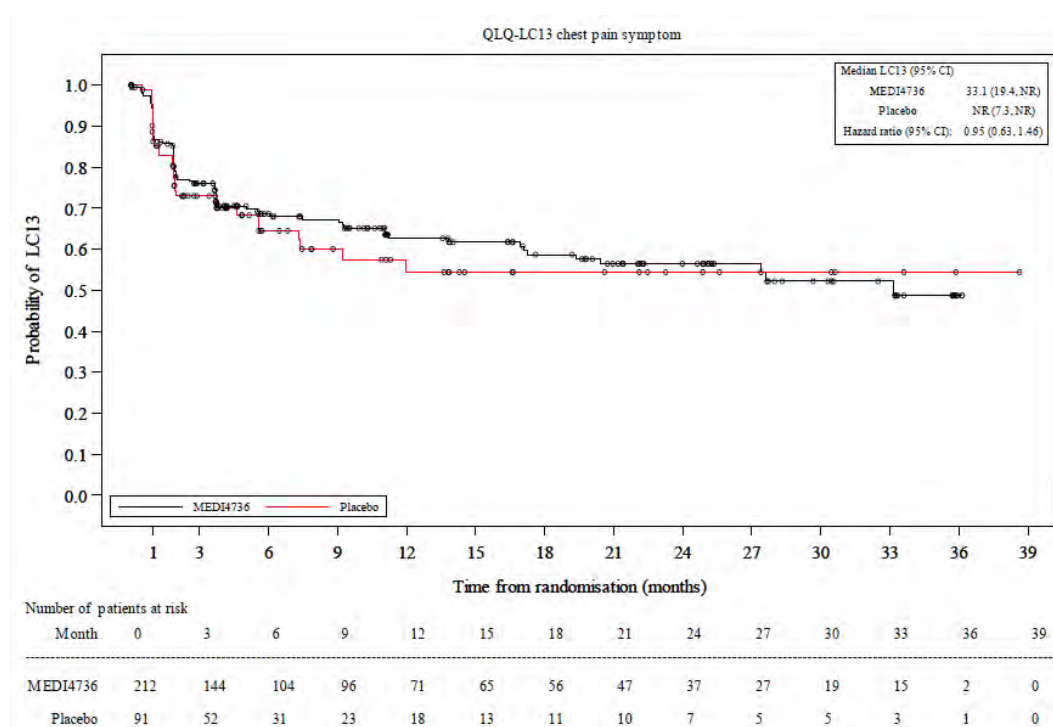


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

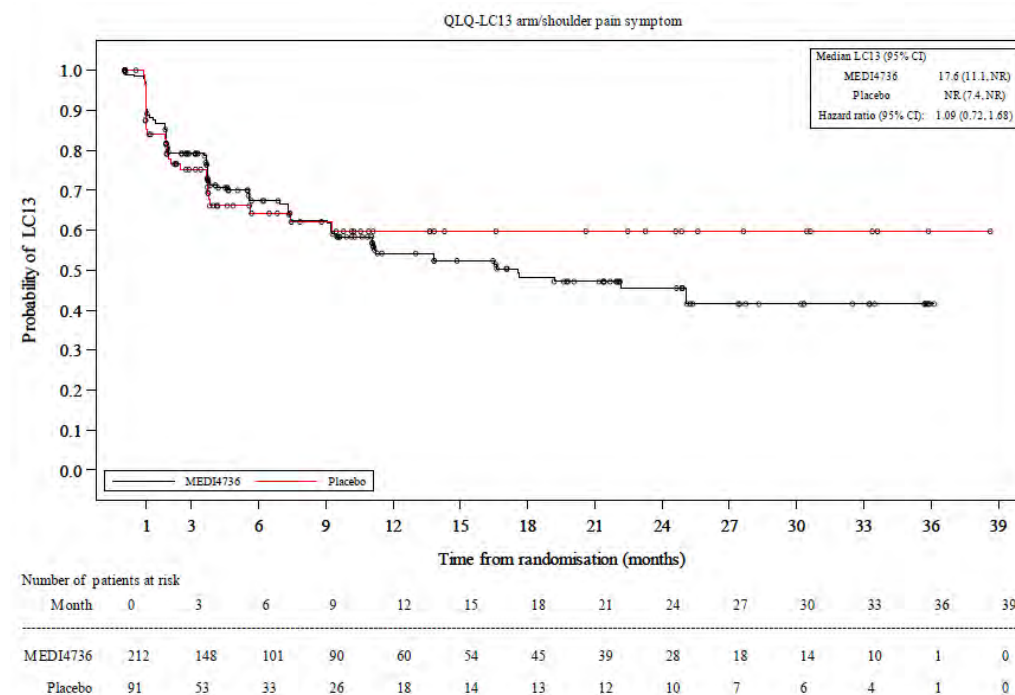


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

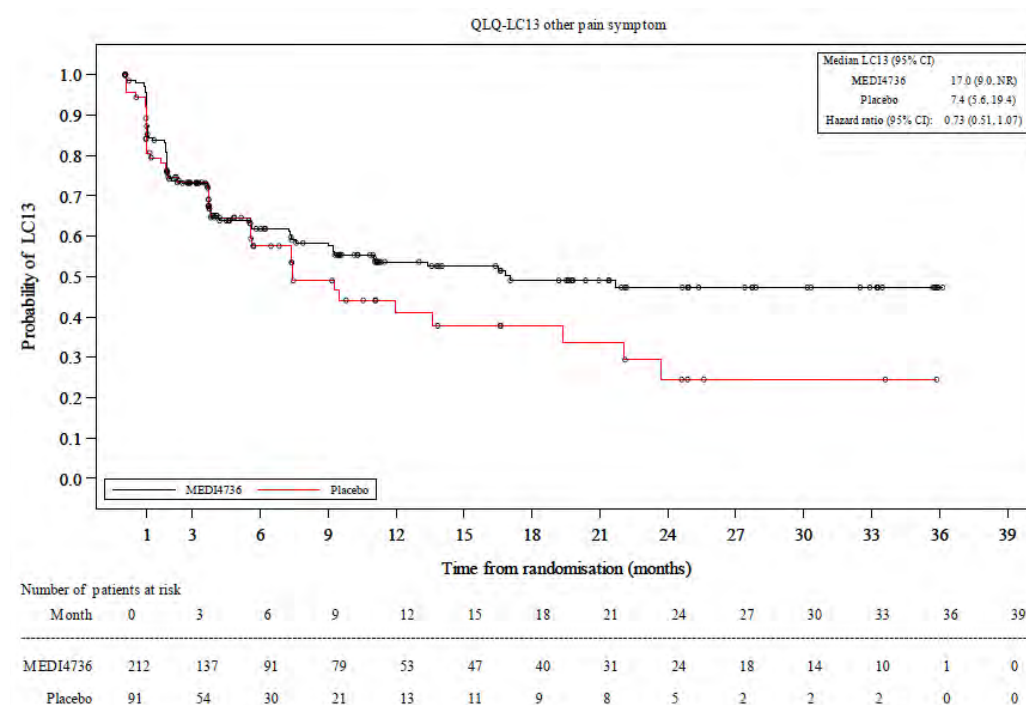


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

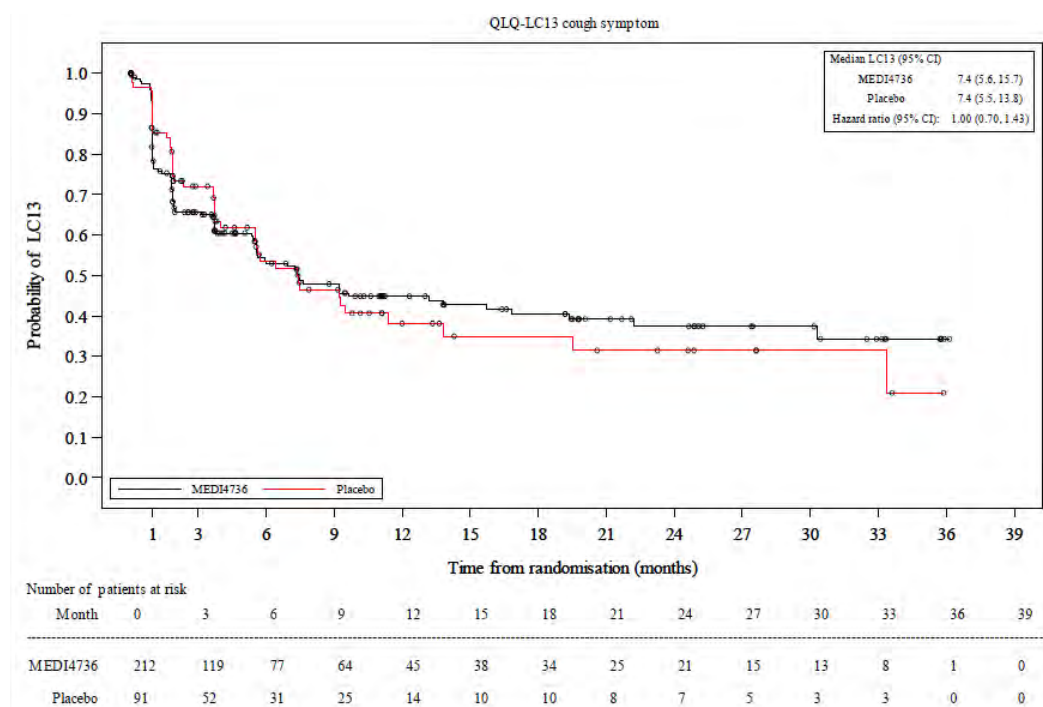


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

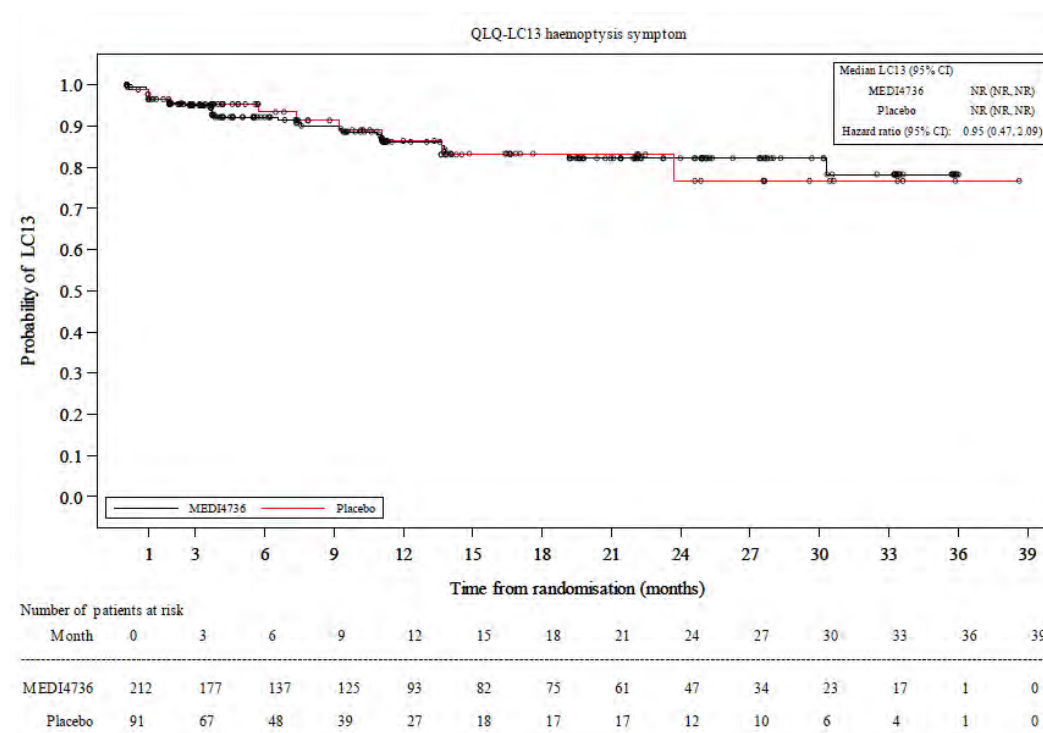


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hämoptoe (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

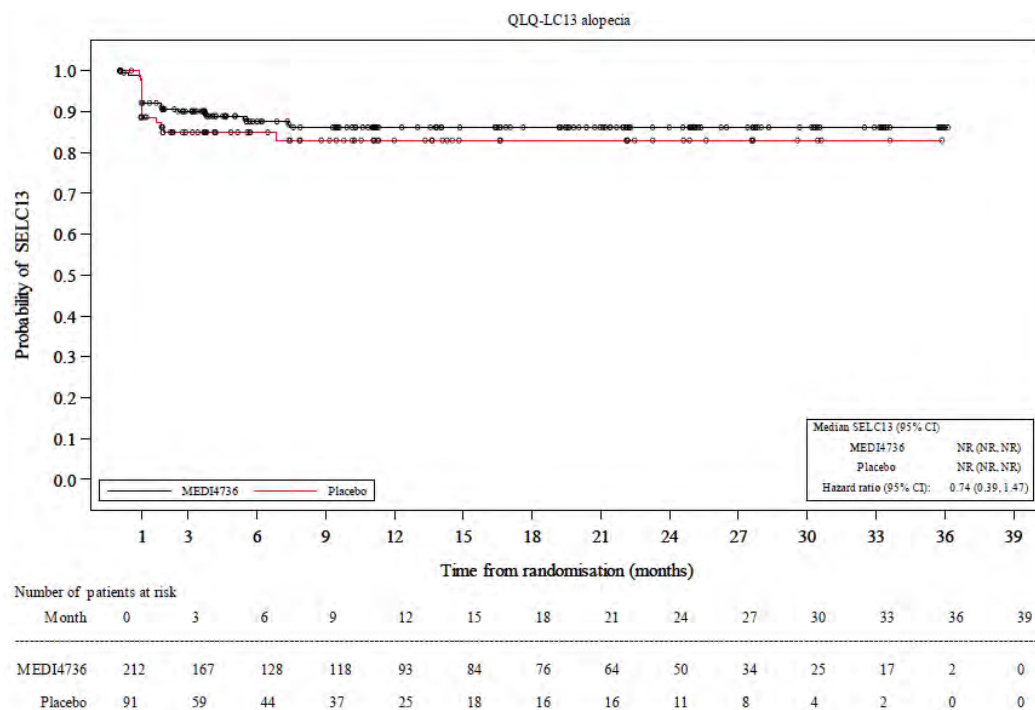


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13)
– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

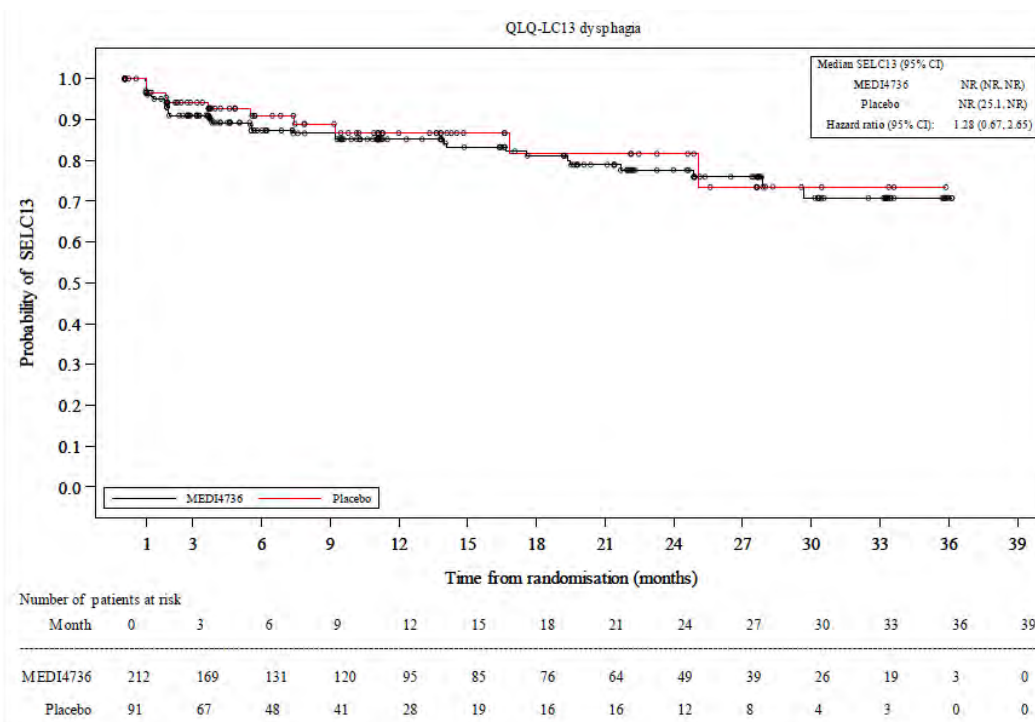


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13)
– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

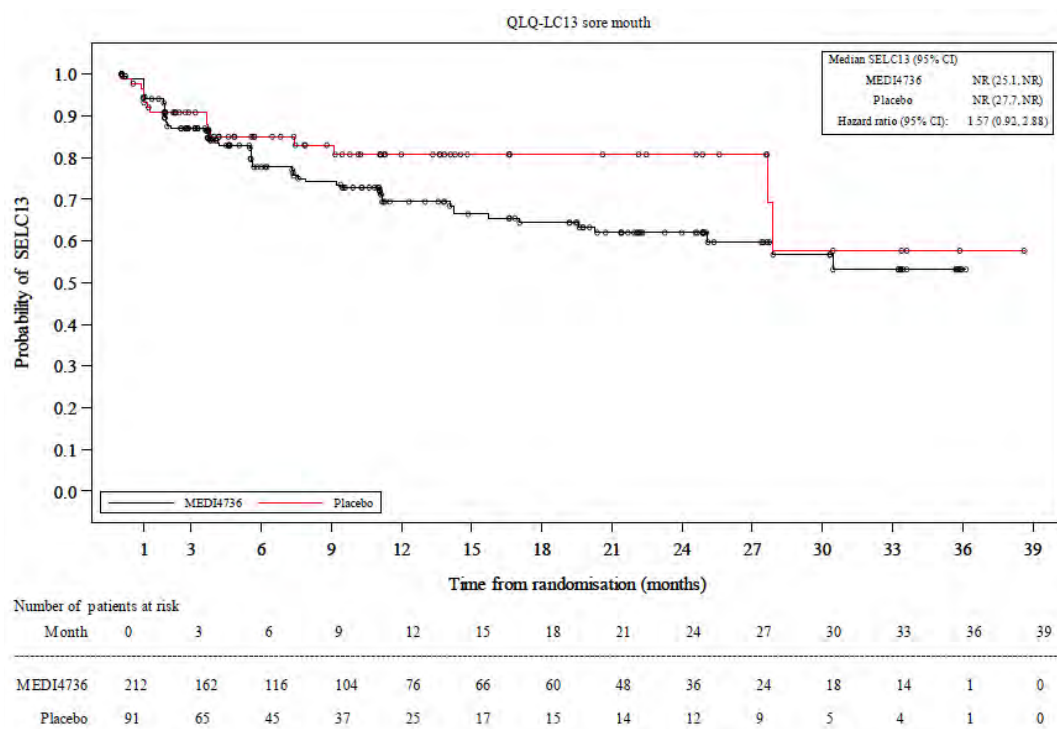


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

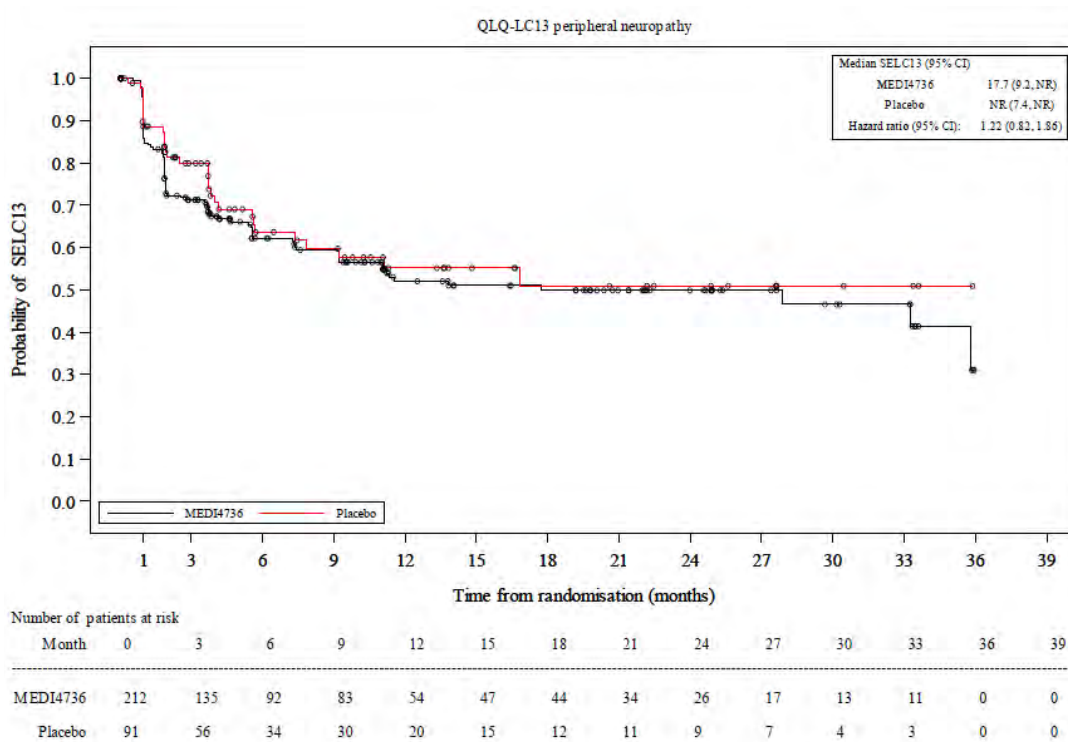


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

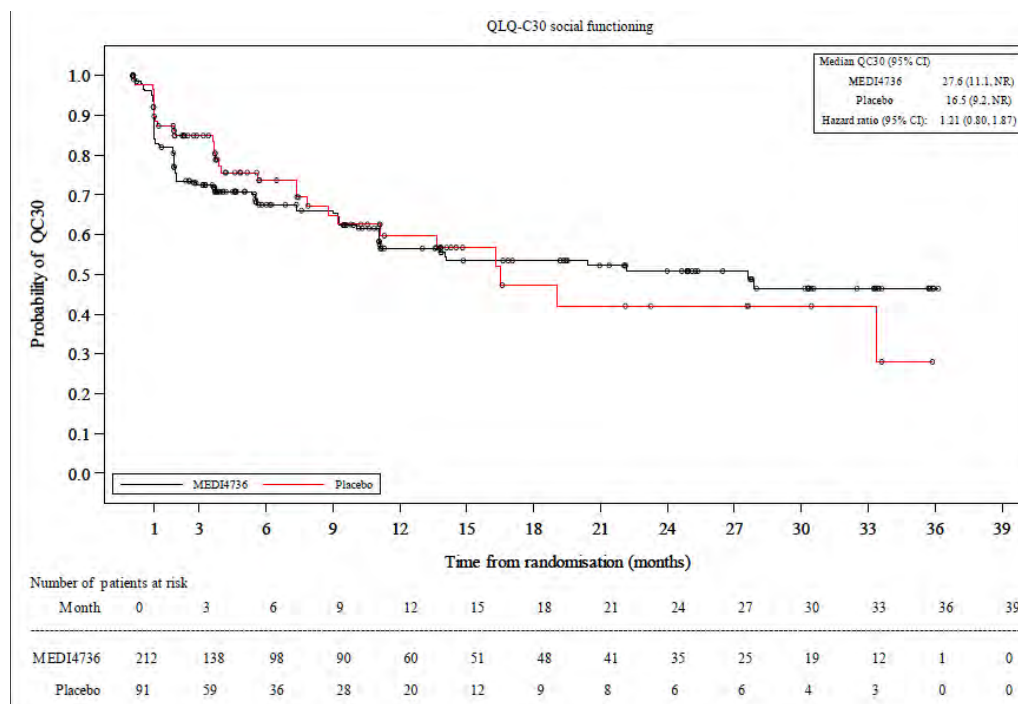


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

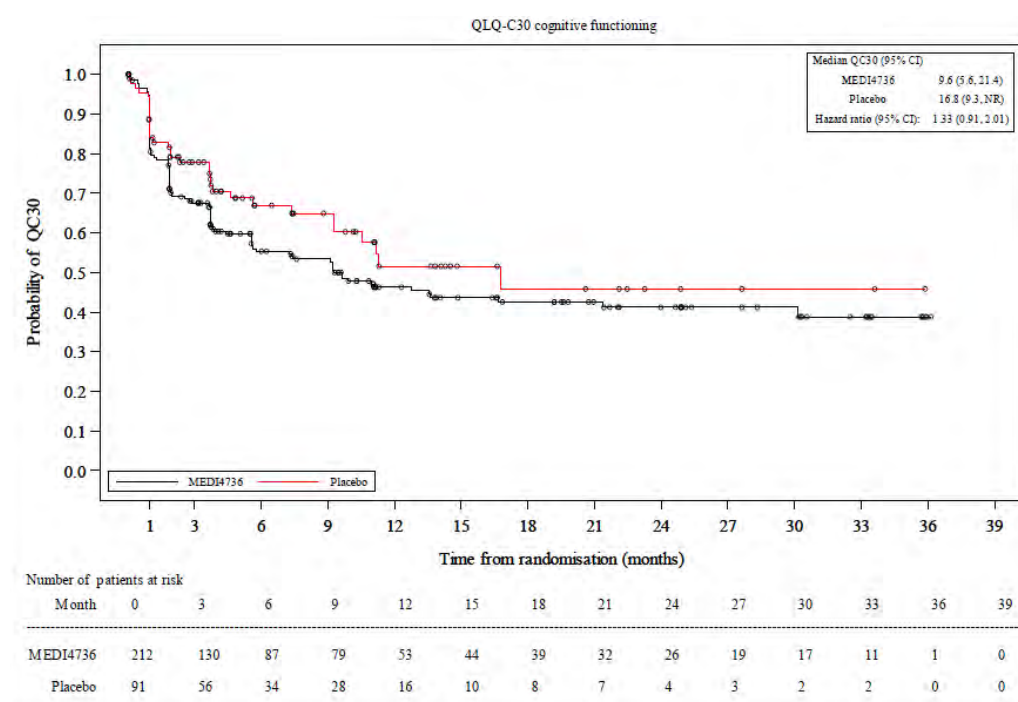


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

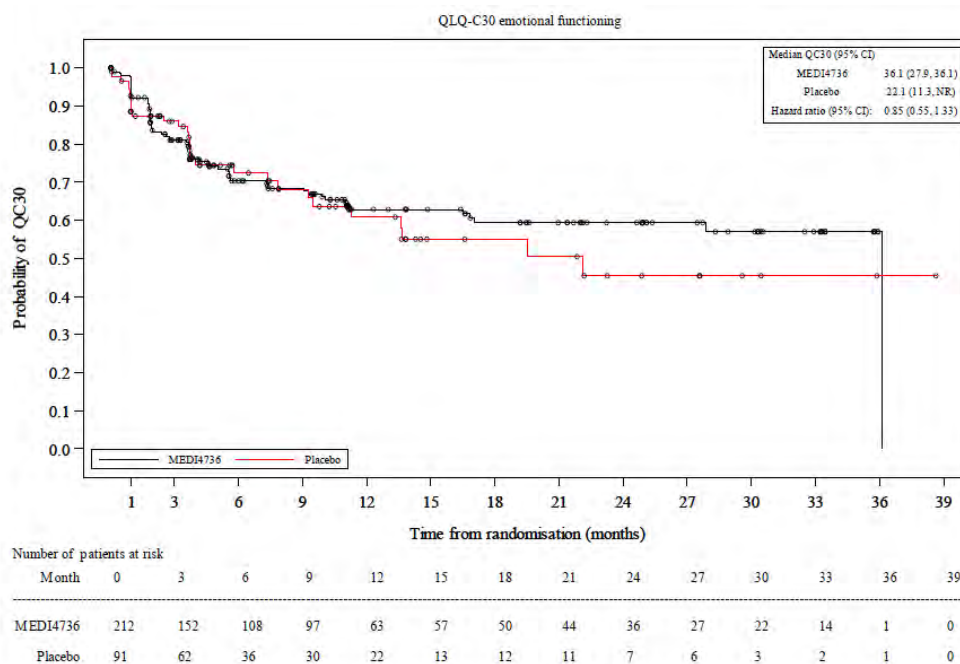


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

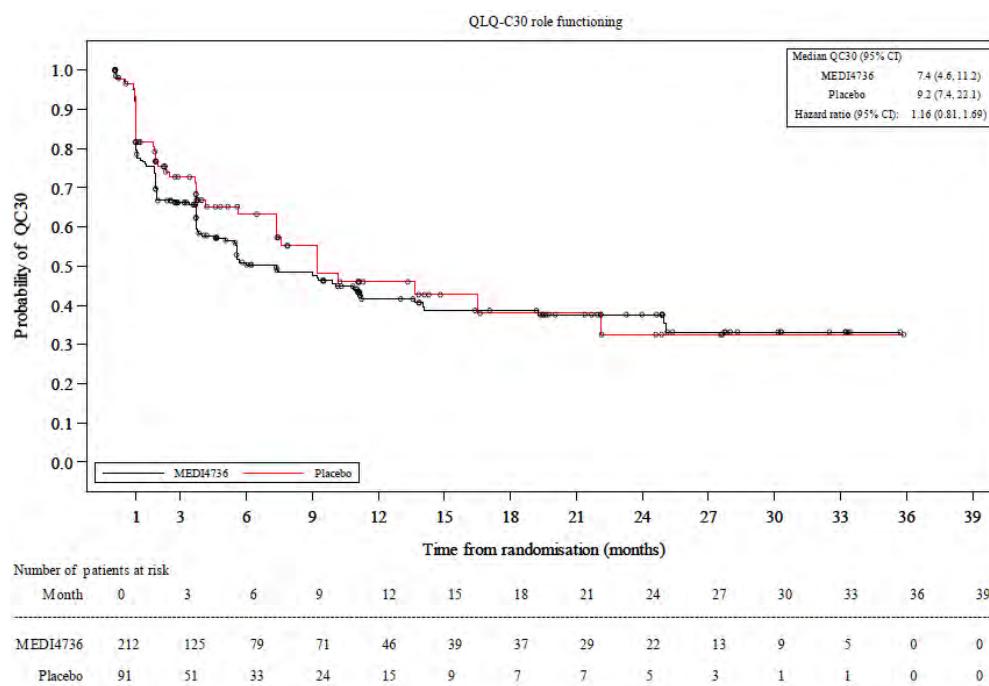


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

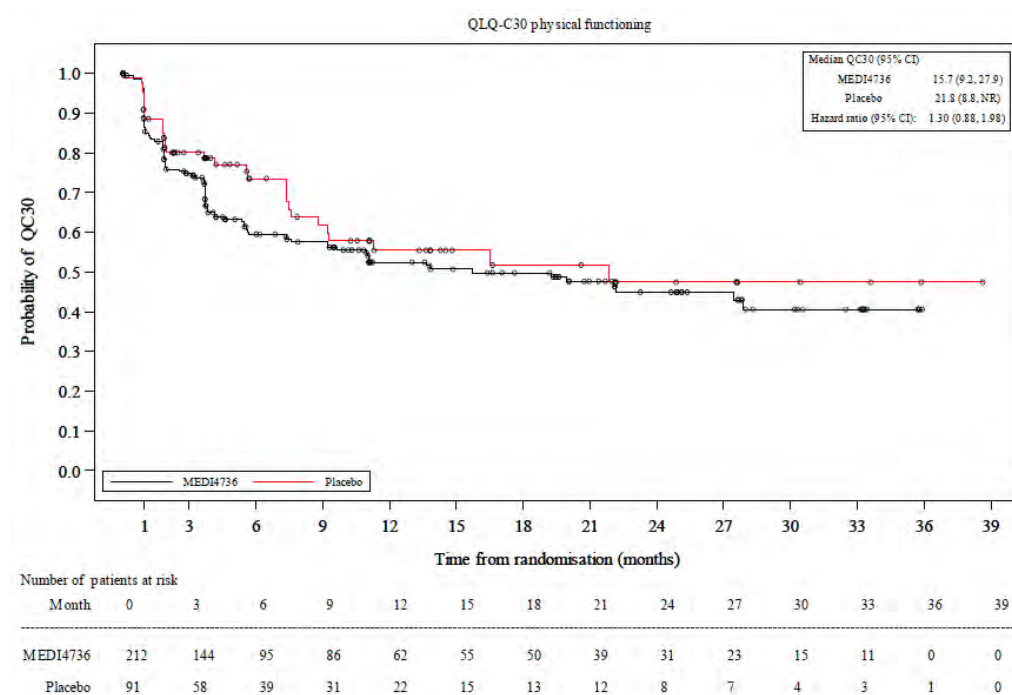


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

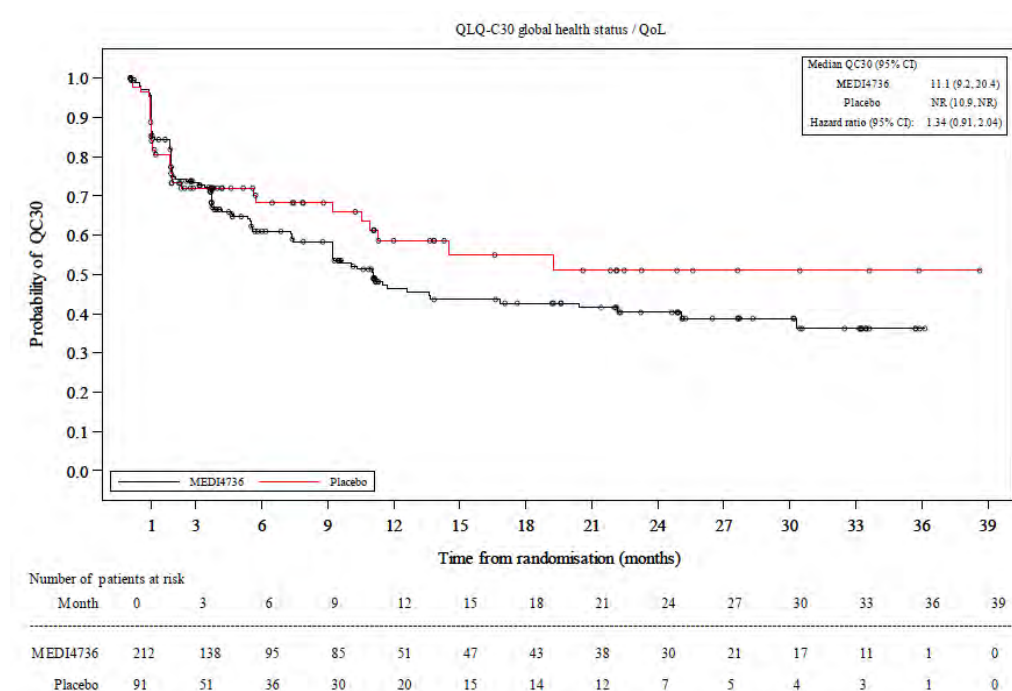


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC vs. Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Anhang B – Nachgereichte Daten für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + BSC mit Placebo + BSC (PD-L1 Population)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Studie PACIFIC (Datenschnitt 22.03.2018)					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^a					
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
a: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Veränderung des Scores um 10 bzw. 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (unter Zensierung des Ereignisses Tod)					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					