

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (Imfinzi[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.09.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
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.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab+EP gegenüber EP.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EP	Etoposid und platinbasierte Chemotherapie (entspricht in der vorliegenden Studie Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive Stage)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NE	Nicht auswertbar (Not Estimable)
NR	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SOC	System Organ Class

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control)
VAS	Visuelle Analogskala
Vs.	Versus
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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Durvalumab
Handelsname:	Imfinzi®
ATC-Code:	L01XC28
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42652
Pharmazentralnummer (PZN)	13929223 13929401
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	I116692 ^a
a: Entspricht der Identifikationsnummer für das Kleinzellige Lungenkarzinom ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).	27.08.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
ES: Fortgeschrittenes Stadium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SCLC: 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 12.02.2016 (Beratungsanforderung 2015-B-189) wurde für die Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium „Extensive Stage“ (ES-SCLC) für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid

Diese zVT wurde jüngst im Verfahren 2019-10-15-D-491 noch einmal bestätigt. AstraZeneca folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

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)

Der Ableitung des Zusatznutzens für Durvalumab im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit ES-SCLC erfolgt anhand der Studienarme Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (Etoposid und platinbasierte Chemotherapie [EP]) gegenüber EP allein in der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie CASPIAN. Datenbasis für die Analysen ist die gepoolte Auswertung der Globalen Kohorte und der Chinesischen Kohorte.

Mortalität

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP statistisch signifikant und klinisch relevant um 26% reduziert (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,74 [0,625;0,884]; $p=0,0008$). Nach 18 Monaten lag der Anteil lebender Patienten unter Durvalumab+EP bei 33,2% im Vergleich zu 24,7% unter EP allein. Das mediane Überleben wurde unter Durvalumab+EP klinisch relevant und statistisch signifikant um insgesamt 2,8 Monate verlängert.

Morbidität

Mit einem statistisch signifikanten HR von 0,83 (HR [95%-KI]: 0,83 [0,703;0,980]; $p=0,0273$) war unter Durvalumab+EP das Risiko einer Progression oder des Todes um 17% verringert. Der Anteil lebender Patienten ohne Progression war nach 12 Monaten unter Durvalumab+EP 17,0% im Vergleich zu lediglich 5,5% unter EP.

Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant um 29% verringert (HR [95%-KI]: 0,71 [0,603;0,845]; $p<0,0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben 2 war im Durvalumab+EP-Arm 10,3 Monate, im EP-Arm waren es 8,9 Monate.

Ein objektives Ansprechen erreichten 79,3% der Patienten aus dem Durvalumab+EP-Arm, im Vergleich zu 70,9% im EP-Arm. Der Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen war damit im Durvalumab+EP-Arm statistisch signifikant größer als der Anteil an Patienten im EP-Arm (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 1,57 [1,10;2,25]; $p=0,0131$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug 7,1 Monate unter Durvalumab+EP und 6,7 Monate unter EP. Das Risiko, eine Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Durvalumab+EP statistisch signifikant um 28% reduziert (HR [95%-KI]: 0,72 [0,611;0,847]; $p < 0,0001$).

Symptomatik und Gesundheitszustand

Für alle Symptomskalen und Symptome der dargestellten Fragebögen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigte sich unter Durvalumab+EP ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) (HR [95%-KI]: 0,71 [0,52;0,98]; $p = 0,042$). Das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung war im Durvalumab+EP-Arm im Vergleich zum EP-Arm um 29% statistisch signifikant verringert.

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und allen anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei den Gesamtraten der allgemeinen unerwünschten Ereignisse waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Lediglich bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Durvalumab+EP.

Bei den unterschiedlichen unerwünschten Ereignissen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zuungunsten, als auch zugunsten von Durvalumab+EP. Hierbei überwiegen jedoch hinsichtlich Schwere und Auftreten dieser Ereignisse die Vorteile zugunsten von Durvalumab+EP.

Deutliche Vorteile zeigten sich hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,55 [0,34;0,87]; $p = 0,0098$ und schwere unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,72 [0,57;0,91]; $p = 0,0063$) sowie der assoziierten PT Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (schwere unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,44 [0,28;0,68]; $p = 0,0002$; 0,72 [0,54;0,97]; $p = 0,0314$ bzw. 0,52 [0,28;0,92]; $p = 0,0245$ und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,35 [0,11;0,91]; $p = 0,0303$; 0,30 [0,07;0,98]; $p = 0,0466$ bzw. 0,10 [0,01;0,51]; $p = 0,0030$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Durvalumab+EP wurde zudem für den PT periphere Neuropathie bei nicht schweren unerwünschten Ereignissen deutlich (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80]; $p = 0,0181$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Kategorie Sonstige seltene/Diverses der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,00 [NE;0,61]; p=0,0182).

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse sowie der nicht schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP ersichtlich (HR [95%-KI]: 1,62 [1,21;2,19]; p=0,0012 sowie HR [95%-KI]: 1,57 [1,15;2,15]; p=0,0042).

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigten sich nur für nicht schwere unerwünschte Ereignisse in den Kategorien Dermatitis/Hautausschlag (HR [95%-KI]: 2,30 [1,30;4,25]; p=0,0037), Hyperthyreose (HR [95%-KI]: 16,17 [4,91;99,81]; p<0,0001) und Hypothyreose (HR [95%-KI]: 5,10 [2,15;15,01]; p<0,0001) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab+EP. Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zuungunsten von Durvalumab+EP traten hingegen für keine der Kategorien auf.

Bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen bestand für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95%-KI]: 8,77 [4,30;21,08]; p<0,0001) sowie den PT Hämoptoe (HR [95%-KI]: 2,58 [1,12;6,63]; p=0,0248), den PT Leukopenie (HR [95%-KI]: 1,80 [1,14;2,88]; p=0,0113) und den PT Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,62 [1,14;6,74]; p=0,0223) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Durvalumab+EP-Arms. Das traf ebenfalls auf die unerwünschten Ereignisse mit dem PT Gewicht erhöht (HR [95%-KI]: 7,88 [1,45;146,19]; p=0,0136) und dem PT Amylase erhöht zu (HR [95%-KI]: 6,53 [1,80;41,75]; p=0,0026).

Für den PT Hypertonie zeigte sich für die schweren unerwünschten Ereignisse ein Nachteil für die Therapie mit Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,46 [1,47;35,28]; p=0,0092).

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab+EP gegenüber EP

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Messinstrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gepoolte Analyse	245/328 (74,7)	13,4	273/330 (82,7)	10,6	HR: 0,74 [0,625;0,884]; 0,0008	
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben						
Gepoolte Analyse	287/328 (87,5)	5,0	285/330 (86,4)	5,4	HR: 0,83 [0,703;0,980]; 0,0273	
Progressionsfreies Überleben 2						
Gepoolte Analyse	267/328 (81,4)	10,3	288/330 (87,3)	8,9	HR: 0,71 [0,603;0,845]; <0,0001	
Tumoransprechen						
Objektive Ansprechrates						
Gepoolte Analyse	260/328 (79,3)	-	234/330 (70,9)	-	OR: 1,57 [1,10;2,25]; 0,0131	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie						
Gepoolte Analyse	282/328 (86,0)	7,1	308/330 (93,3)	6,7	HR: 0,72 [0,611;0,847]; <0,0001	
Symptomatik und Gesundheitszustand						
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
Ermüdung						
Gepoolte Analyse	159/321 (49,5)	2,8	161/321 (50,2)	2,2	HR: 0,93 [0,75;1,16]; 0,539	
Übelkeit und Erbrechen						
Gepoolte Analyse	130/321 (40,5)	NR	131/321 (40,8)	3,8	HR: 0,95 [0,74;1,21]; 0,663	
Schmerzen						
Gepoolte Analyse	119/321 (37,1)	4,1	103/321 (32,1)	NR	HR: 1,15 [0,88;1,50]; 0,309	
Dyspnoe						
Gepoolte Analyse	90/321 (28,0)	NR	84/321 (26,2)	NR	HR: 1,04 [0,77;1,41]; 0,792	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Schlaflosigkeit						
Gepoolte Analyse	99/321 (30,8)	NR	103/321 (32,1)	NR	HR: 0,89 [0,67;1,17]; 0,408	
Appetitverlust						
Gepoolte Analyse	123/321 (38,3)	4,1	115/321 (35,8)	4,1	HR: 1,00 [0,77;1,29]; 0,993	
Obstipation						
Gepoolte Analyse)	112/321 (34,9)	NR	100/321 (31,2)	NR	HR: 1,07 [0,82;1,40]; 0,622	
Diarrhö						
Gepoolte Analyse	62/321 (19,3)	NR	73/321 (22,7)	NR	HR: 0,78 [0,55;1,09]; 0,149	
Finanzielle Schwierigkeiten						
Gepoolte Analyse	101/321 (31,5)	NR	104/321 (32,4)	NR	HR: 0,89 [0,68;1,17]; 0,415	
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
Dyspnoe						
Gepoolte Analyse	127/321 (39,6)	NR	140/321 (43,6)	3,7	HR: 0,84 [0,66;1,07]; 0,160	
Schmerzen in der Brust						
Gepoolte Analyse	86/321 (26,8)	NR	71/321 (22,1)	NR	HR: 1,15 [0,84;1,58]; 0,388	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter						
Gepoolte Analyse	87/321 (27,1)	NR	91/321 (28,3)	NR	HR: 0,85 [0,63;1,14]; 0,276	
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers						
Gepoolte Analyse	112/321 (34,9)	NR	103/321 (32,1)	NR	HR: 1,01 [0,77;1,32]; 0,944	
Husten						
Gepoolte Analyse	79/321 (24,6)	NR	77/321 (24,0)	NR	HR: 0,96 [0,70;1,31]; 0,779	
Hämoptoe						
Gepoolte Analyse	26/321 (8,1)	NR	29/321 (9,0)	NR	HR: 0,81 [0,47;1,38]; 0,433	
Wunder Mund						
Gepoolte Analyse	77/321 (24,0)	NR	68/321 (21,2)	NR	HR: 1,04 [0,75;1,45]; 0,789	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
Dysphagie							
Gepoolte Analyse	66/321 (20,6)	NR	54/321 (16,8)	NR	HR: 1,13 [0,79;1,62]; 0,516	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Periphere Neuropathie							
Gepoolte Analyse	96/321 (29,9)	NR	98/321 (30,5)	4,1	HR: 0,86 [0,65;1,15]; 0,315		
Alopezie							
Gepoolte Analyse	262/321 (81,6)	0,8	253/321 (78,8)	0,8	HR: 1,04 [0,88;1,24]; 0,642		
EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)							
Gepoolte Analyse (MID 10 Punkte)	118/321 (36,8)	4,0	99/321 (30,8)	NR	HR: 1,13 [0,86;1,47]; 0,397		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)							
Globaler Gesundheitsstatus							
Gepoolte Analyse	89/321 (27,7)	NR	92/321 (28,7)	NR	HR: 0,87 [0,65;1,17]; 0,373		
Physische Funktion							
Gepoolte Analyse	94/321 (29,3)	NR	108/321 (33,6)	4,1	HR: 0,80 [0,60;1,05]; 0,109		
Rollenfunktion							
Gepoolte Analyse	132/321 (41,1)	4,0	131/321 (40,8)	3,8	HR: 0,97 [0,76;1,24]; 0,853		
Kognitive Funktion							
Gepoolte Analyse	120/321 (37,4)	NR	113/321 (35,2)	NR	HR: 0,96 [0,74;1,24]; 0,747		
Emotionale Funktion							
Gepoolte Analyse	67/321 (20,9)	NR	84/321 (26,2)	NR	HR: 0,71 [0,52;0,98]; 0,042		
Soziale Funktion							
Gepoolte Analyse	132/321 (41,1)	4,0	132/321 (41,1)	3,9	HR: 0,95 [0,74;1,20]; 0,656		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum ersten Auftreten						
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>						Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse						
Gepoolte Analyse	320/325 (98,5)	0,3	318/327 (97,2)	0,2	HR: 0,99 [0,85;1,16]; 0,8898	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gepoolte Analyse	110/325 (33,8)	NR	119/327 (36,4)	NR	HR: 0,78 [0,60;1,02]; 0,0665	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Gepoolte Analyse	37/325 (11,4)	NR	32/327 (9,8)	NR	HR: 0,98 [0,60;1,60]; 0,9381	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)						
Gepoolte Analyse	219/325 (67,4)	0,5	222/327 (67,9)	0,5	HR: 0,98 [0,81;1,18]; 0,8010	
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)						
Gepoolte Analyse	101/325 (31,1)	NR	96/327 (29,4)	NR	HR: 1,04 [0,79;1,38]; 0,7842	
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>						
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
Gepoolte Analyse	123/325 (37,8)	14,5	71/327 (21,7)	NR	HR: 1,62 [1,21;2,19]; 0,0012	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
Gepoolte Analyse	12/325 (3,7)	NR	8/327 (2,4)	NR	HR: 1,05 [0,41;2,79]; 0,9115	
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)						
Gepoolte Analyse	14/325 (4,3)	NR	6/327 (1,8)	NR	HR: 1,87 [0,72;5,41]; 0,1998	
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)						
Gepoolte Analyse	109/325 (33,5)	NR	65/327 (19,9)	NR	HR: 1,57 [1,15;2,15]; 0,0042	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus						

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	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das SCLC ist eine rasch fortschreitende, schwere Krebserkrankung, bei der etwa 70% der Patienten erst im metastasierten Stadium diagnostiziert werden. Die Patienten können dann oft nur noch palliativ behandelt werden, und erhalten zumeist eine Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin.

Durvalumab+EP in Verbindung mit einer Durvalumab-Erhaltungstherapie stellt eine bedeutende Innovation mit vielen patientenrelevanten Vorteilen dar. Neben der gezeigten klinisch relevanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,8 Monate zeugen die erreichten, ebenfalls klinisch relevanten höheren Gesamtüberlebensraten nach 18 Monaten von einem für das SCLC langfristigen und potentiell stabilen Therapieeffekt, der bisher mit EP-Chemotherapie allein nicht erzielbar war.

Für Durvalumab+EP zeigt sich somit im Vergleich zu EP in der Endpunktkategorie Mortalität eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ist das vorrangige Ziel einer Erstlinientherapie, ein gutes und vergleichsweise dauerhaftes Ansprechen des Tumors zu erreichen. Eng damit verbunden sind das Hinauszögern von Krankheitsprogression und Folgetherapie sowie ein langes Aufrechterhalten des gegenwärtigen Gesundheitszustands.

Ein verbessertes Ansprechen des Tumors auf die Therapie kann eine schnellere und effektivere Kontrolle der Tumormasse bedeuten, den Progress hinauszögern und die damit verbundene Notwendigkeit des Einsatzes von Folgetherapien (z. B. weiteren Chemotherapeutika) verzögern. Chemotherapeutika bringen meist Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Anämie) und dermatologische Symptome (Alopezie) mit sich. Daher sollte eine erneute Chemotherapie soweit wie möglich hinausgezögert werden.

Durch Durvalumab+EP wird gegenüber EP ein besseres Ansprechen des Tumors, eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression oder Tod sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie erreicht. Diese Vorteile spiegeln sich zudem in einer Aufrechterhaltung des aktuellen Gesundheitszustands wider und sind von großer Bedeutung für den Patienten.

Insgesamt lässt sich demnach für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Der Stellenwert der hinsichtlich der Mortalität und Morbidität erreichten Vorteile wird durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiter gestützt. Die unter der Therapie mit Durvalumab erreichte verlängerte Stabilisierung der emotionalen Funktion, gegenüber einer früheren Verschlechterung im EP-Arm, bedeutet eine Verzögerung von negativen, emotionalen Zuständen, die mit der Krebstherapie einhergehen. Eine verlängerte Stabilisierung der emotionalen Funktion ist im gesamten Krankheitsverlauf des Patienten von großer Relevanz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Durvalumab+EP gegenüber der zVT ableiten.

Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigen sich Therapieeffekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten einer Therapie mit Durvalumab+EP.

Die Vorteile von Durvalumab+EP zeigen sich vor allem hinsichtlich des Auftretens Chemotherapie-assoziiertes Nebenwirkungen von schwerer Ausprägung, hierbei im Speziellen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie in der PT Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Es ist folglich davon auszugehen, dass sie die Patienten stark beeinträchtigen und eine deutliche Belastung darstellen. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse stellt somit einen großen Vorteil für die Patienten dar. Ein weiterer Vorteil zeigt sich zudem für den PT periphere Neuropathie bei nicht schweren unerwünschten Ereignissen. In der Literatur geht bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten eine periphere Neuropathie mit dem Auftreten von Schmerzen einher. Eine Vermeidung bzw. Reduktion dieser Nebenwirkung ist somit bzgl. der Symptomatik sehr relevant.

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP zeigten sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, als auch in unterschiedlichen SOC und PT. Alle weiteren unerwünschten Ereignisse (zumeist eben jene typischen endokrinen Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren) waren von milder Ausprägung und meist nur gering spürbar. Sie sind in der Regel ebenfalls gut therapierbar und von reversibler Natur. Generell führten die unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP gegenüber EP allein nicht zu einer Erhöhung von Behandlungsabbrüchen.

In der Gesamtschau ergeben sich bei Betrachtung der Verträglichkeit sowohl Vorteile als auch Nachteile durch eine Therapie mit Durvalumab+EP, sodass sich für die unerwünschten Ereignisse **ein Zusatznutzen nicht belegen** lässt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gegenüber der zVT EP lassen sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bedeutsame signifikante Vorteile in verschiedenen Kategorien der Nutzenbewertung beobachten:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein Hinauszögern der Krankheitsprogression, eine effektive Kontrolle der Tumorlast und eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie, sowie
- eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion.

Darüber hinaus erlaubt die Möglichkeit einer zugelassenen Kombination von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin eine patientenindividualisierte Auswahl der Chemotherapie-Komponenten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich insbesondere aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen und nachhaltigen Verlängerung des Gesamtüberlebens, sowie unter Abwägung der konsistenten Vorteile (schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) gegenüber der möglichen Nachteile (nicht-schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Dieser Zusatznutzen gilt für die Behandlung von Patienten mit ES-SCLC, die Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin, gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie als Erstlinientherapie erhalten.

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)

Das SCLC ist die aggressivste Form des Lungenkrebses und macht etwa 15,8% aller Lungenkarzinome aus. Die Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahr 2013 bei 7.740 (4.489 Männer und 2.951 Frauen).

Patienten mit SCLC weisen häufig eine frühe Metastasierung und hohe Rezidivraten auf, woraus eine entsprechend ungünstige Prognose resultiert. Nur etwa 5% der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in einem frühen Stadium (UICC IA–IIB), bei der großen Mehrheit liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor (Stadium ES bzw. UICC IV).

Die Überlebensaussichten bei SCLC sind insgesamt schlecht, kaum mehr als ein Drittel der Betroffenen überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung. Die mediane Überlebenszeit ist je nach Stadium der Erkrankung unterschiedlich. Im ES-SCLC sind es unter der derzeitigen Standardtherapie nur ca. 9-12 Monate. Nach 5 Jahren sind weniger als 10% der Patienten noch am Leben. In den letzten drei Jahrzehnten sind bei den Überlebensraten nur geringe Verbesserungen erzielt worden.

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um erwachsene Patienten mit SCLC im Stadium ES, die Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin als Erstlinienbehandlung erhalten können.

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)

Als Standard für die Erstlinientherapie des SCLC im Stadium ES hat sich eine medikamentöse Tumorthherapie mit in der Regel palliativer Intention etabliert. Die Therapie der Wahl war

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zumeist eine Chemotherapie mit Carbo- oder Cisplatin und Etoposid. Obgleich initial etwa 78% der Patienten auf diese Therapie ansprechen, zeigen doch mehr als 50% der Patienten innerhalb von sechs Monaten einen Progress ihrer Erkrankung. Das mediane Gesamtüberleben mit dieser Therapie beträgt rund zehn Monate.

Weiterhin besteht jedoch der Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen, die sich patientenindividuell mit den etablierten Platinkomponenten kombinieren lassen, eine Reduktion bestimmter Chemotherapie-spezifischer Nebenwirkungen (durch die Verringerung der Chemotherapiezyklen) ermöglichen und - unter Erhaltung der aktuellen Lebensqualität des Patienten - das Gesamtüberleben weiterhin verlängern.

Durvalumab kombiniert mit der klassischen Standard-Chemotherapie, gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie, erweitert die neuen Therapieoptionen für ES-SCLC-Patienten. Die Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ermöglicht:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein Hinauszögern der Krankheitsprogression, eine effektive Kontrolle der Tumorlast und eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie,
- eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion.

Darüber hinaus erlaubt die Möglichkeit einer zugelassenen Kombination von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin eine patientenindividualisierte Auswahl der Chemotherapie-Komponenten.

Durvalumab adressiert somit eindrücklich und nachhaltig den dringenden Bedarf nach einer wirkungsvollen Therapie, welche die Prognose für die betroffenen Patienten verbessern kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	2.837-5.551
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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)

Tabelle 1-10: 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	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Beträchtlich	2.837-5.551
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin 99.883,24 €-100.152,48 €
		Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin 99.990,49 €-99.115,25 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	15.665,74 €-16.836,94 €
	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Etoposid und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	11.782,29 €-12.324,99 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom				

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.

Im Rahmen der Kombinationstherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin soll die intravenöse Infusion vor der Gabe der Chemotherapeutika erfolgen. Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 30 kg erhalten dabei eine an das jeweilige Gewicht angepasste Dosierung.

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. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen entsprechend behandelt werden.

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

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

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis 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 (einschließlich Pemphigoid) überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Myokarditis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis und eines Guillain-Barré-Syndroms 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.