

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: 30.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

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 + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTC	Biliäre Tumore (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D VAS	<i>EuroQoL 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index</i>
ES	Fortgeschrittenes Stadium (<i>Extensive Stage</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem/Cis	Gemcitabin und Cisplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
N	Anzahl Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
NE	Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PT	<i>Preferred Term</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-BIL21	<i>Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer</i>
QLQ-C30	<i>30-item Core Quality of Life Questionnaire</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
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:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-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:	L01FF03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42652
Pharmazentralnummer (PZN)	13929401 13929223
ICD-10-GM-Code	C22.1, C23, C24.0, C24.8, C24.9
Alpha-ID	I66866, I127375, I103064, I103063, I103241, I103243, I29979, I103242, I103244, I103245, I110602, I68100, I29983, I29978, I29980, I68878, I83427, I129222, I131108, I26089, I26091, I26090, I127377, I129224, I131109, I29982, I112816, I84695, I107095, I84696, I84697, I84698, I84737, I29985, I103065, I17711, I125385, I16876, I111137, I29987, I29981, I29986, I129851, I129223, I129225, I85652, I132058, I103101, I29989, I29991, I29990, I29988, I111138 ^a
a: Entspricht den Identifikationsnummern für das BTC gemäß den ICD-10-Codes C22.1, C23, C24.0, C24.8 und C24.9	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).	16.12.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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
IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (<i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).	27.08.2020
IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.	30.01.2023
IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
<p>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 Unterstreichungen zu markieren. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

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 01. April 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-012) wurde für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Die AstraZeneca GmbH 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 in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Gem/Cis) für erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (*Biliary Tract Cancer, BTC*) erfolgt anhand der Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, internationalen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie TOPAZ-1, in der Durvalumab + Gem/Cis mit Placebo + Gem/Cis verglichen wird. Datenbasis für die vorliegende Nutzenbewertung ist eine gepoolte Auswertung der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der TOPAZ-1-Studie.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis statistisch signifikant und klinisch relevant um 23 % reduziert. Dabei war das mediane Überleben von 10,9 Monaten unter Placebo + Gem/Cis auf 12,6 Monate unter Durvalumab + Gem/Cis verlängert.

Der nachhaltige positive Effekt von Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis zeigt sich auch im Anteil lebender Patient:innen 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung. Nach 12 Monaten lag der Anteil lebender Patient:innen bei 52,2 % im Vergleich zu 44,2 % unter Placebo + Gem/Cis, nach 18 Monaten waren es 33,8 % im Vergleich zu 22,6 %. Nach 2 Jahren (24 Monate) waren unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis mehr als doppelt so viele Patient:innen am Leben (23,3 % gegenüber lediglich 10,7 %).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Risiko einer Progression (oder des Todes) unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis war im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 24 % verringert. Im Median trat ein Progressionsereignis nach 7,2 Monaten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und nach 5,7 Monaten im Placebo + Gem/Cis-Studienarm auf.

Symptomatik und Gesundheitszustand

In keiner der Symptomskalen und Symptome des Fragebogens EORTC QLQ-C30 wurden über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 5 Monaten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Auch der über die VAS des EQ-5D-5L erhobene Gesundheitszustand zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 5 Monaten weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

Auch für den indikationsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 zeigten sich nahezu durchweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bei der Einzelfrage Drainage ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis.

Sicherheit und Verträglichkeit

In den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 7 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dasselbe gilt für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI), schwerwiegenden UESI und schweren UESI.

Auch bei den häufigen UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) und den UESI nach Kategorie zeigten sich zumeist keine signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Analyse der schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergab sich für den PT Anämie ein signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis. Schwerwiegende UE im PT Anämie traten hierbei insgesamt nur bei wenigen Patient:innen auf [Durvalumab + Gem/Cis: 14 (3,5 %); Placebo + Gem/Cis: 5 (1,2 %)].

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 + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	Effekt- schätzer [95-%-KI]; p-Wert		
Mortalität ^a							
Gesamtüber- leben	290/405 (71,6)	12,6 [11,1; 13,6]	327/405 (80,7)	10,9 [9,7; 11,7]	0,77 [0,66; 0,90] 0,0008	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Morbidität ^b							
Progressionsfreies Überleben							
Progressions- freies Überleben	325/405 (80,2)	7,2 [6,4; 7,4]	344/405 (84,9)	5,7 [5,4; 5,9]	0,76 [0,65; 0,88] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Symptomatik und Gesundheitszustand ^b							
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)							
Ermüdung	183/405 (45,2)	1,5 [1,4; 2,1]	188/405 (46,4)	1,8 [1,4; 2,2]	1,02 [0,83; 1,26] 0,8243		
Übelkeit und Erbrechen	168/405 (41,5)	2,2 [1,6; 2,8]	164/405 (40,5)	2,8 [2,1; 3,6]	1,07 [0,86; 1,32] 0,6409		
Schmerz	147/405 (36,3)	3,6 [2,9; 4,9]	144/405 (35,6)	4,9 [3,5; 6,2]	1,11 [0,88; 1,39] 0,3780		
Appetitverlust	142/405 (35,1)	3,9 [2,9; 5,1]	145/405 (35,8)	3,5 [2,4; 5,6]	0,97 [0,77; 1,22] 0,7591		
Obstipation	135/405 (33,3)	4,2 [2,2; 9,2]	139/405 (34,3)	3,5 [2,5; 9,2]	0,97 [0,76; 1,23] 0,7112		
Diarrhö	81/405 (20,0)	NE [NE; NE]	84/405 (20,7)	11,0 [9,2; NE]	0,95 [0,70; 1,29] 0,8988		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	Effekt- schätzer [95-%-KI]; p-Wert	
Dyspnoe	123/405 (30,4)	4,4 [3,5; 8,7]	121/405 (29,9)	5,5 [3,5; 9,8]	1,04 [0,81; 1,34] 0,8154	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	124/405 (30,6)	5,0 [4,2; 6,7]	121/405 (29,9)	5,8 [3,7; 9,4]	1,00 [0,78; 1,29] 0,8531	
Finanzielle Schwierig- keiten	89/405 (22,0)	NE [NE; NE]	93/405 (23,0)	NE [NE; NE]	0,97 [0,73; 1,30] 0,8611	
EQ-5D-5L (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
EQ-5D-5L VAS	104/405 (25,7)	8,8 [5,6; NE]	109/405 (26,9)	7,7 [5,8; 10,2]	0,90 [0,69; 1,18] 0,4211	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b						
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
Globaler Gesundheits- status	145/405 (35,8)	4,3 [2,8; 6,3]	145/405 (35,8)	4,2 [2,4; 6,7]	0,96 [0,76; 1,21] 0,7458	Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	141/405 (34,8)	3,5 [2,8; 6,5]	138/405 (34,1)	4,2 [3,2; 6,5]	1,02 [0,80; 1,29] 0,8388	
Rollen- funktion	166/405 (41,0)	2,2 [2,1; 2,9]	171/405 (42,2)	2,6 [2,1; 3,5]	1,03 [0,83; 1,28] 0,7395	
Kognitive Funktion	158/405 (39,0)	3,0 [2,8; 3,6]	142/405 (35,1)	3,8 [2,8; 5,4]	1,12 [0,89; 1,41] 0,2833	
Emotionale Funktion	100/405 (24,7)	12,2 [5,8; NE]	111/405 (27,4)	6,8 [4,3; NE]	0,85 [0,65; 1,11] 0,2284	
Soziale Funktion	152/405 (37,5)	3,1 [2,1; 4,5]	142/405 (35,1)	3,7 [2,7; 5,6]	1,08 [0,86; 1,35] 0,4496	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	Effekt- schätzer [95-%-KI]; p-Wert	
EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
Schmerz	86/405 (21,2)	NE [NE; NE]	92/405 (22,7)	8,5 [6,6; NE]	0,98 [0,73; 1,32] 0,8847	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	165/405 (40,7)	1,5 [1,4; 2,1]	166/405 (41,0)	2,2 [1,5; 2,9]	1,16 [0,93; 1,44] 0,1883	
Gelbsucht	119/405 (29,4)	5,6 [3,6; 7,5]	123/405 (30,4)	4,8 [3,9; 7,5]	0,98 [0,76; 1,26] 0,9133	
Angst	91/405 (22,5)	11,1 [6,7; NE]	92/405 (22,7)	NE [NE; NE]	0,96 [0,71; 1,28] 0,6696	
Essen	133/405 (32,8)	3,9 [2,8; 4,9]	116/405 (28,6)	5,7 [3,9; 9,2]	1,22 [0,95; 1,57] 0,1239	
Einzelfrage Nebenwirkung der Behandlung	173/405 (42,7)	1,5 [1,4; 2,1]	172/405 (42,5)	2,3 [1,6; 2,9]	1,16 [0,93; 1,43] 0,2360	
Einzelfrage Drainage	49/405 (12,1)	NE [NE; NE]	31/405 (7,7)	NE [NE; NE]	1,67 [1,07; 2,65] 0,0243	
Einzelfrage Gewichts- verlust	97/405 (24,0)	9,3 [6,3; NE]	85/405 (21,0)	17,5 [9,2; NE]	1,22 [0,91; 1,64] 0,1845	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	Effekt- schätzer [95-%-KI]; p-Wert		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten ^a							
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
Unerwünschte Ereignisse	399/402 (99,3)	0,2 [0,1; 0,2]	399/403 (99,0)	0,2 [0,2; 0,2]	0,98 [0,85; 1,12] 0,7681	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse	190/402 (47,3)	9,5 [7,0; 16,2]	171/403 (42,4)	11,2 [8,3; 17,5]	1,07 [0,87; 1,32] 0,5291		
Therapie- abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	56/402 (13,9)	NE [NE; NE]	57/403 (14,1)	NE [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,36] 0,7384		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)	313/402 (77,9)	2,1 [1,6; 2,4]	315/403 (78,2)	1,6 [1,3; 2,1]	0,89 [0,76; 1,04] 0,1483		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse							
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	361/402 (89,8)	0,8 [0,7; 0,9]	362/403 (89,8)	0,8 [0,7; 1,0]	0,96 [0,83; 1,12] 0,6491		
Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	103/402 (25,6)	NE [NE; NE]	94/403 (23,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,79; 1,39] 0,7463		
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	265/402 (65,9)	2,8 [2,4; 3,5]	264/403 (65,5)	2,5 [2,3; 3,1]	0,94 [0,80; 1,12] 0,5349		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95-%-KI]	Effekt- schätzer [95-%-KI]; p-Wert	
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^c						Zusatznutzen nicht belegt
PT: Anämie	14/402 (3,5)	NE [NE; NE]	5/403 (1,2)	NE [NE; NE]	2,85 [1,09; 8,82] 0,0355	
a: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) b: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) c: Nur signifikante und gemäß IQWiG-Methodenpapier für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse dargestellt Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das BTC zählt zu den aggressivsten und therapieresistentesten Krebsarten, wird bei vielen Patient:innen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und kann somit oft nur noch palliativ behandelt werden. Der derzeitige Therapiestandard für die palliative Erstlinientherapie ist eine Chemotherapie mit Gem/Cis.

Mit Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis gibt es zum ersten Mal seit über 10 Jahren eine bedeutsame Innovation in der palliativen Erstlinientherapie erwachsener Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein primäres Therapieziel in der Onkologie mit grundlegender, herausragender Bedeutung für die Patient:innen. Mit Durvalumab + Gem/Cis zeigt sich eine bisher nicht erreichte signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für BTC-Patient:innen gegenüber der zVT Gem/Cis. Zudem zeigt sich auch die Wirksamkeit im Anteil lebender Patient:innen 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung. Nach 2 Jahren (24 Monate) waren unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis mehr als doppelt so viele Patient:innen am Leben. Dies bedeutet einen klinisch relevanten, langanhaltenden Effekt und stellt einen beträchtlichen Vorteil gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Gem/Cis dar. In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Da für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC eine kurative Therapie nicht mehr als primäres Behandlungsziel formuliert werden kann, ist das vorrangige Ziel einer palliativen Erstlinientherapie – neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens – ein gutes und längerfristiges Ansprechen des Tumors sowie die Erhaltung der Lebensqualität. Eng damit verbunden sind ein langes Aufrechterhalten eines möglichst guten Gesundheitszustands sowie das Hinauszögern von Krankheitsprogression und Folgetherapie. Da nach dem Versagen einer palliativen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BTC eine weitere Anti-Tumortherapie nur bei knapp der Hälfte der Patient:innen möglich ist, kommt der beträchtlichen Verzögerung der Krankheitsprogression mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zur zVT Gem/Cis im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Bedeutung zu. Diese Vorteile zeigten sich bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands.

Demnach lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Durvalumab + Gem/Cis zeigen sich gegenüber der zVT Gem/Cis nahezu durchweg keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies belegt, dass die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Durvalumab + Gem/Cis mit einem Aufrechterhalten der Lebensqualität einhergeht, trotz der Gabe von Durvalumab zusätzlich zur Therapie mit Gem/Cis (*Add-on-Therapie*).

Signifikante Effekte zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis ergaben sich in der Einzelfrage Drainage des EORTC QLQ-BIL21. Probleme mit dem Umgang mit Drainageschläuchen oder -beuteln stellt für die betroffenen Patient:innen eine relevante Komplikation bei der medizinischen Versorgung der Erkrankung dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bedarf allerdings nur ein geringer Anteil der Patient:innen einer (externen) biliären Drainage. Da in keiner weiteren Skala zur Lebensqualität Effekte auftreten und weiterhin kein kausaler Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Durvalumab gesehen wird, wird hierbei von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen. Somit wird auf Basis des Ergebnisses für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Einzelfrage Drainage des EORTC QLQ-BIL21 (zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis) kein Nachteil im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet.

In der Gesamtschau ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität somit **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Analysen der UE und UESI ergaben keine signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der Gesamtraten.

Für einzelne UE nach SOC und PT bzw. UESI nach Kategorie ergaben sich sowohl Vor- als auch Nachteile für Durvalumab + Gem/Cis gegenüber der zVT Gem/Cis. Ein signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis wurde in der Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UE Anämie festgestellt. Eine Anämie tritt häufig bei Krebspatient:innen mit soliden Tumoren und hämatologischen malignen Erkrankungen auf, insbesondere unter Behandlung mit (platinbasierten) Chemotherapeutika, wobei sich mit steigender Anzahl an Therapiezyklen ein kumulativer toxischer Effekt zeigt. Da der Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm ungefähr einen Chemotherapie-Zyklus mehr als der Vergleichsarm erhalten hat, ist dieser Effekt im Interventionsarm zu berücksichtigen.

Es wurden keine wesentlichen neuen Sicherheitssignale weder gegenüber Durvalumab in anderen Indikationen noch gegenüber Gem/Cis beobachtet. Diesem Aspekt kommt insofern eine erhöhte Bedeutung zu, als dass in der vorliegenden TOPAZ-1-Studie die Gabe von Durvalumab zusätzlich zur Gabe von Gem/Cis erfolgte (*Add-on-Therapie*). Den Vorteilen einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen trotz des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Add-ons von Durvalumab im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Gem/Cis somit keine Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den UE und UESI ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Gegenüber der zVT (Gem/Cis) ergeben sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bedeutsame signifikante Vorteile für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis.

- Es zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für die Patient:innen sowie im Verlauf auch eine höhere Rate an Überlebenden nach 12, 18 und, noch deutlicher, nach 24 Monaten, einer in der palliativen Therapie des BTC bislang schwer erreichbaren Zeitspanne. Das Risiko zu versterben ist signifikant um 23 % verringert.
- Des Weiteren zeigt sich auch eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sodass ein Fortschreiten der Erkrankung maßgeblich verzögert werden kann.
- Die beobachtete Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens geht einher mit einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Es zeigen sich keine wesentlichen neuen Sicherheitssignale zusätzlich zum etablierten Sicherheitsprofil von Durvalumab in anderen Indikationen oder gegenüber Gem/Cis. Auftretende Nebenwirkungen sind Ärzt:innen gut bekannt und in der Regel gut handhabbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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)

Biliäre Tumore sind eine heterogene maligne Tumorentität, welche einen Anteil von weniger als 1 % an den malignen Tumoren und von 3 % aller Karzinome bei Erwachsenen ausmacht. Entsprechend seiner Lokalisation kann das BTC in Gallenblasenkarzinome sowie in Karzinome der Gallengänge (intra- oder extrahepatisch) unterteilt werden.

Das mittlere Erkrankungsalter des BTC liegt in Deutschland je nach Subtyp und Geschlecht zwischen 72 und 79 Jahren, wobei die Rate der Neuerkrankungen abhängig von Subtyp und Geschlecht variiert.

Die Prognose des BTC ist insgesamt ungünstig, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate über alle Krankheitsstadien summiert von nur 10 – 17 %, und verschlechtert sich mit fortschreitendem Krankheitsstadium. Hinzu kommt, dass frühe Stadien des BTC lange asymptomatisch verlaufen können und auftretende Krankheitssymptome häufig unspezifisch sind. Infolgedessen werden 60 % aller biliären Tumore erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wobei in weniger als 40 % der Fälle noch eine komplette chirurgische Resektion und damit ein kurativer Ansatz möglich ist.

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC, welche für die palliative Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin geeignet sind.

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 derzeit einzige kurative Behandlungsmöglichkeit ist eine komplette chirurgische Resektion. Diese kommt allerdings häufig nicht infrage, da das BTC auf Grund seiner meist späten und unspezifischen Symptomatik bei vielen Patient:innen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und somit oft nur noch palliativ behandelt werden kann.

Für BTC-Patient:innen im nicht resezierbaren oder im metastasierten Stadium ist als palliative Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin (Gem/Cis) Mittel der Wahl. Seit 2010 ist die derzeitige Standardtherapie mit Gem/Cis durch die Phase-III-Studie ABC-02 definiert. Zwischenzeitlich konnte eine Vielzahl an klinischen Studien mit alternativen Systemtherapien keinen Vorteil gegenüber Gemcitabin und Cisplatin zeigen, sodass die Therapieoptionen für die Erstlinie seitdem unverändert geblieben sind.

Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie, ist der erste immunonkologische Ansatz mit Chemotherapie zur Behandlung des BTC und deckt den hohen therapeutischen Bedarf zur Behandlung von BTC-Patient:innen. In der TOPAZ-1-Studie zeigen sich gegenüber der zVT (Gem/Cis) bedeutsame signifikante Vorteile für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis.

Bemerkenswert ist zudem, dass Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis bereits am 10. November 2022 Eingang in die europäische BTC-Leitlinie der ESMO gefunden hat. Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis wird hierin als zu berücksichtigende Therapieoption für die palliative Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC empfohlen und wurde als Substanz, die das Überleben oder die Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation substantziell verbessert, auf der ESMO-*Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) mit einer Punktzahl von 4 (substanzieller Nutzen) bewertet.

Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis ist somit eine wirksame und verträgliche palliative Erstlinienbehandlung für Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC und stellt den ersten bedeutsamen Therapiefortschritt seit über 10 Jahren in diesem Anwendungsgebiet dar.

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 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	1.809
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Beträchtlich	1.809
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	96.471,88 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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)

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 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	6.825,88 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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 muss von einem:einer in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Ärzt:in eingeleitet und überwacht werden.

Durvalumab 1.500 mg wird in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin alle 3 Wochen (21 Tage) bis zu 8 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie angewendet.

Im Rahmen der Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin soll die intravenöse Infusion vor der Gabe der Chemotherapeutika erfolgen. Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≤ 36 kg erhalten 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 Patient:innen (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patient:innen berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Weder bei Patient:innen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patient:innen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von Durvalumab empfohlen. Daten von Patient:innen mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient:innen sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Patient:innen mit BTC (insbesondere solche mit Gallenstents) sollten vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht und danach regelmäßig auf die Entwicklung einer Cholangitis oder einer Infektion der Gallengänge überwacht werden.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.