

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: 21.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
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	13
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	27

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 eines Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Studie DUO-E für Patientinnen mit dMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation))	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
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).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
AID	Autoimmunerkrankung (Autoimmune Disease)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BTC	Biliärer Tumor (Biliary Tract Cancer)
bzw.	Beziehungsweise
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CTx	Carboplatin+Paclitaxel
DCO	Datenschnitt (Data Cut-Off)
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient Mismatch Repair)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer Module
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive-Stage)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
inkl.	Inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MMR	Mismatch-Reparatur
N	Anzahl analysierter Patientinnen
n	Anzahl Patientinnen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (Not Calculated) bzw. keine Konvergenz (No Convergence)
NE	Nicht auswertbar (Not Estimable)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer)
o. g.	Oben genannt
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz (proficient Mismatch Repair)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SE	Schweden
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TDT	Zeit bis zum Behandlungsabbruch (Time to Discontinuation of Treatment)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
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.

Die AstraZeneca GmbH bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patientinnen bzw. Frauen die Rede ist.

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
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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	C54-C55
Alpha-ID	I27787, I104505, I80446, I27788, I80455, I127786, I128971, I134271
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).	26.07.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 ^a).	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 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).	27.08.2020
IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).	16.12.2022
IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	30.01.2023
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® als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).	15.11.2023
IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).	26.07.2024
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der EPAR-Produktinformation von Durvalumab (IMFINZI®) entnommen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)	<u>Carboplatin+Paclitaxel</u> ^c ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab ^d
	Teilpopulation 2	Carboplatin+Paclitaxel ^c Dostarlimab ^d ODER Pembrolizumab ^d ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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.</p> <p>c: Der G-BA legte für die gesamte Zielpopulation gemäß AWG Carboplatin+Paclitaxel als zVT fest.</p> <p>d: Die AstraZeneca GmbH teilt die gesamte Zielpopulation in zwei Teilpopulationen auf. Für Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) folgt sie der Festlegung der zVT des G-BA und ergänzt eine weitere, aus ihrer Sicht relevante, Therapieoption. Für Teilpopulation 2 stimmt die AstraZeneca GmbH der durch den G-BA festgelegten zVT nicht zu und benennt stattdessen Dostarlimab, Pembrolizumab sowie Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab (siehe nachfolgenden Abschnitt).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 12.10.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-214) wurde für Durvalumab im o. g. Anwendungsgebiet (AWG) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Carboplatin+Paclitaxel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die AstraZeneca GmbH stimmt dem G-BA zu, dass für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie¹ infrage kommen, Carboplatin+Paclitaxel als sachgerechte zVT im AWG anzusehen ist. Diese Gruppe umfasst alle Patientinnen mit primär fortgeschrittener Erkrankung sowie einen Teil der vom AWG umfassten Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung (im Weiteren auch „Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)“ genannt).

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass für Patientinnen im AWG seit 07.12.2023 neben den vom G-BA genannten Wirkstoffen auch Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab zugelassen ist. Mit Beschluss vom 20.06.2024 liegt eine Nutzenbewertung des G-BA zur Behandlung mit Dostarlimab im AWG vor. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im AWG entsprechend den Ausführungen des G-BA darüber hinaus nicht in Betracht. In der Gesamtschau stellt Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patientinnen im AWG eine sachgerechte zVT-Option dar.

Darüber hinaus sind vom AWG jedoch auch Patientinnen umfasst, für die im Rezidiv eine Reinduktion mit einer alleinigen Chemotherapie nicht in Betracht kommt, z. B. weil sie in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie rezidivieren. Diese Gruppe umfasst alle übrigen Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung im AWG und wird von der Studie DUO-E nicht abgebildet (im Folgenden „Teilpopulation 2“ genannt). Gemäß S3-Leitlinie werden für Patientinnen mit dMMR-Status in der Rezidivsituation mit Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie, neben einer Chemotherapie mit Carboplatin+Paclitaxel, die zum 22.06.2022 bzw. zum 21.04.2021 zugelassenen Monotherapien bestehend aus Pembrolizumab bzw. Dostarlimab empfohlen. Der patientenrelevante Nutzen beider Wirkstoffe wurde bereits durch den G-BA bewertet. Zudem ist seit dem 07.12.2023 Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab für Patientinnen im AWG zugelassen (siehe Ausführungen oben in Bezug auf Bestimmung der zVT auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung des G-BA).

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab gegenüber der zVT für Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen (Teilpopulation 1), zieht die AstraZeneca GmbH die Daten der Studie DUO-E heran.

¹ Die Bezeichnung „alleinige Chemotherapie“ meint dabei stets eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel. Patientinnen, welche für eine alleinige Chemotherapie infrage kommen, können zugleich auch für eine Therapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommen. Patientinnen, welche hingegen nicht für eine alleinige Chemotherapie infrage kommen, können dennoch für eine Therapie bestehend aus Carboplatin+Paclitaxel in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Nachweis eines Zusatznutzens des o. g. Therapieregimes für Patientinnen, welche mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2), liegt keine Evidenz gegenüber der zVT (Dostarlimab ODER Pembrolizumab ODER Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von Dostarlimab) vor.

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)

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis patienten-relevanter Endpunkte der Studie DUO-E für Patientinnen mit dMMR-Status (Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation))

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben	46/7 (15,2)	NE [NE; NE]	49/18 (36,7)	23,7 [16,9; NE]	HR: 0,38 [0,15; 0,89] 0,0263	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
PFS	46/15 (32,6)	NE [NE; NE]	49/25 (51,0)	7,0 [6,7; 14,8]	HR: 0,43 [0,22; 0,82] 0,0100	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung						
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome						
<i>Fatigue</i>	46/30 (65,2)	1,7 [0,8; 2,7]	49/34 (69,4)	1,3 [0,8; 2,0]	HR: 0,78 [0,47; 1,30] 0,3697	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens
	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	46/24 (52,2)	4,1 [1,4; 6,9]	49/23 (46,9)	3,5 [1,5; 9,6]	HR: 1,01 [0,55; 1,88] 0,9619	
<i>Schmerzen</i>	46/24 (52,2)	2,4 [1,3; 6,9]	49/24 (49,0)	4,2 [1,3; 7,9]	HR: 1,06 [0,58; 1,96] 0,8294	
<i>Dyspnoe</i>	46/22 (47,8)	3,5 [1,5; 17,0]	49/23 (46,9)	3,4 [1,4; 6,0]	HR: 0,90 [0,49; 1,63] 0,7411	
<i>Schlaflosigkeit</i>	46/26 (56,5)	2,7 [1,4; 9,6]	49/22 (44,9)	4,0 [2,1; 12,8]	HR: 1,25 [0,68; 2,29] 0,4541	
<i>Appetitverlust</i>	46/22 (47,8)	3,5 [2,0; NE]	49/28 (57,1)	2,8 [1,4; 5,1]	HR: 0,66 [0,36; 1,19] 0,1767	
<i>Verstopfung</i>	46/27 (58,7)	2,7 [1,3; 5,9]	49/29 (59,2)	2,2 [1,4; 3,5]	HR: 0,82 [0,46; 1,44] 0,5004	
<i>Diarrhö</i>	46/23 (50,0)	4,1 [2,1; 13,3]	49/24 (49,0)	3,5 [2,0; 7,9]	HR: 0,87 [0,47; 1,60] 0,6681	
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	46/19 (41,3)	11,5 [1,4; NE]	49/15 (30,6)	11,6 [4,4; NE]	HR: 1,53 [0,76; 3,17] 0,2426	
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen						
<i>Lymphödem</i>	46/28 (60,9)	2,9 [1,3; 4,2]	49/27 (55,1)	1,5 [0,8; 2,9]	HR: 0,94 [0,53; 1,66] 0,8506	
<i>Urologische Symptome</i>	46/18 (39,1)	3,6 [1,6; NE]	49/18 (36,7)	6,0 [2,0; NE]	HR: 1,02 [0,51; 2,00] 0,9669	
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	46/18 (39,1)	5,9 [2,1; NE]	49/23 (46,9)	2,9 [1,4; 14,2]	HR: 0,66 [0,34; 1,28] 0,2357	
<i>Eingeschränkte Körperwahr- nehmung</i>	46/28 (60,9)	1,0 [0,8; 1,5]	49/28 (57,1)	0,8 [0,7; 2,1]	HR: 0,80 [0,45; 1,41] 0,4914	
<i>Sexuelle/vaginale Probleme</i>	46/2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	49/1 (2,0)	0,7 [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] NC	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens	
	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		
<i>Rücken- und Beckenschmerzen</i>	46/17 (37,0)	9,8 [2,8; NE]	49/21 (42,9)	2,9 [2,0;12,4]	HR: 0,70 [0,35; 1,36] 0,2935		
<i>Kribbeln/Taubheits- gefühl</i>	46/28 (60,9)	1,4 [0,8; 2,9]	49/33 (67,3)	1,4 [0,8; 2,1]	HR: 0,71 [0,41; 1,22] 0,2388		
<i>Muskulärer Schmerz</i>	46/23 (50,0)	2,1 [1,0; 4,1]	49/29 (59,2)	1,3 [0,8; 2,2]	HR: 0,67 [0,37; 1,19] 0,1937		
<i>Haarausfall</i>	46/33 (71,7)	0,7 [0,7; 0,8]	49/34 (69,4)	0,7 [0,7; 0,8]	HR: 0,86 [0,50; 1,46] 0,7665		
<i>Geschmacks- veränderung</i>	46/24 (52,2)	2,0 [0,9; 2,9]	49/31 (63,3)	2,0 [1,3; 2,8]	HR: 0,82 [0,47; 1,42] 0,4886		
EQ-5D-5L VAS							
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/20 (43,5)	3,5 [1,3;14,5]	49/18 (36,7)	6,0 [1,4; NE]	HR: 1,29 [0,66; 2,53] 0,4363		
PGIS							
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/20 (43,5)	1,4 [0,8;15,2]	49/24 (49,0)	1,5 [1,4; 5,1]	HR: 1,00 [0,53; 1,87] 0,9966		
PGIC							
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	46/7 (15,2)	NE [NE; NE]	49/11 (22,4)	NE [NE; NE]	HR: 0,43 [0,14; 1,24] 0,1245		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen							
<i>Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheits- zustand</i>	46/24 (52,2)	2,4 [0,8; 11,4]	49/28 (57,1)	2,0 [1,3; 3,4]	HR: 0,74 [0,42; 1,30] 0,3181	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Körperfunktion</i>	46/21 (45,7)	5,0 [2,1; NE]	49/30 (61,2)	1,5 [1,3; 4,2]	HR: 0,46 [0,25; 0,83] 0,0110		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Durvalumab+CTx		CTx		Durvalumab+ CTx vs. CTx	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens	
	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N ^a /n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		
<i>Rollenfunktion</i>	46/29 (63,0)	2,1 [1,4; 2,7]	49/29 (59,2)	1,5 [0,7; 2,2]	HR: 0,86 [0,50; 1,46] 0,6558		
<i>Emotionale Funktion</i>	46/18 (39,1)	8,7 [4,2; NE]	49/20 (40,8)	4,2 [2,0; NE]	HR: 0,71 [0,37; 1,37] 0,3236		
<i>Kognitive Funktion</i>	46/25 (54,3)	2,1 [0,9; 4,1]	49/28 (57,1)	2,1 [1,4; 3,5]	HR: 0,91 [0,52; 1,59] 0,7691		
<i>Soziale Funktion</i>	46/26 (56,5)	1,5 [1,0; 2,8]	49/22 (44,9)	2,7 [1,4; NE]	HR: 1,46 [0,80; 2,69] 0,2079		
EORTC QLQ-EN24 – Funktionsskalen							
<i>Sexuelles Interesse</i>	46/11 (23,9)	NE [NE; NE]	49/12 (24,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,93 [0,39; 2,19] 0,8528		
<i>Sexuelle Aktivität</i>	46/9 (19,6)	NE [NE; NE]	49/6 (12,2)	NE [NE; NE]	HR: 1,08 [0,36; 3,38] 0,8830		
<i>Sexuelles Vergnügen</i>	46/2 (4,3)	1,0 [0,7; NE]	49/0 (0,0)	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] NC		
Sicherheit							
UE	44/44 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	46/46 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,14 [0,75; 1,73] 0,5640		Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	44/24 (54,5)	7,2 [1,6; NE]	46/29 (63,0)	1,9 [0,7; NE]	HR: 0,71 [0,41; 1,22] 0,2158		
SUE	44/16 (36,4)	NE [NE; NE]	46/15 (32,6)	NE [NE; NE]	HR: 0,94 [0,46; 1,94] 0,8747		
Therapieabbrüche aufgrund von UE	44/9 (20,5)	NE [NE; NE]	46/6 (13,0)	NE [NE; NE]	HR: 1,49 [0,54; 4,47] 0,4490		
UESI	44/27 (61,4)	2,0 [0,7; NE]	22 (47,8)	NE [NE; NE]	HR: 1,54 [0,88; 2,73] 0,1325		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Datenschnitt vom 12.04.2023 (DCO1) für die Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Daten des FDA-geforderten Datenschnitts zu der Nutzendimension Mortalität werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

FDA-geforderter Datenschnitt vom 18.10.2023 für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit. Die Daten des DCO1 zu der Nutzendimension Sicherheit werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

a: Anzahl analysierter Patientinnen.

b: Anzahl Patientinnen mit Ereignis.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen für Patientinnen der Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) je Endpunkt bewertet.

Für Patientinnen der Teilpopulation 2 liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von grundlegender Bedeutung für Patient:innen. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen und ist unbestritten von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Für Patientinnen mit dMMR-Status zeigte sich bei Behandlung mit Durvalumab+CTx ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,89]; p=0,0263). Das Sterberisiko wurde hierbei mehr als halbiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 15,2% der Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm und 36,7% der Patientinnen im CTx-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug im CTx-Arm 23,7 Monate.

Fazit Mortalität

Die Ergebnisse zeigten für Patientinnen mit dMMR-Status eine statistisch signifikante, beträchtliche Reduktion des Sterberisikos. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

Morbidität

Fortschreiten der Erkrankung

Das Fortschreiten der Erkrankung stellt für alle Patient:innen mit einem primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar, mit dem eine Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einhergehen kann.

Für das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich für Patientinnen mit dMMR-Status ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT (HR [95%-KI]: 0,43 [0,22; 0,82]; p=0,0100). Dies entsprach einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 57%. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 51,0% der Patientinnen im CTx-Arm ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod festgestellt, während dies im Durvalumab+CTx-Arm lediglich 32,6% der Patientinnen betraf. Für Patientinnen im Durvalumab+CTx-Arm wurde das mediane PFS nicht erreicht, wohingegen dieses für Patientinnen im Vergleichsarm bereits nach 7,0 Monaten erreicht wurde.

Die klinisch relevanten Ergebnisse zum PFS werden gestützt durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT in den supportiven Analysen zum PFS2 sowie zu Folgetherapien (Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)) und zum Behandlungsabbruch (TDT). Für das PFS2 ergab sich eine klinisch relevante Risikoreduktion um 67%. Die mediane TFST bzw. TSST wurde im Durvalumab+CTx-Arm nicht erreicht und betrug im CTx-Arm 8,8 Monate (TFST) bzw. 16,9 Monate (TSST). Die mediane TDT betrug unter Durvalumab+CTx 21,2 Monate im Vergleich zu 6,7 Monaten unter CTx. Alle Ergebnisse zu den supportiven Endpunkten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Patientenberichtete Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und können eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität bedeuten. Die Verzögerung der Verschlechterung tumorassoziierter Symptome stellt ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patientinnen zu lindern.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

EQ-5D-5L VAS

Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

PGIS und PGIC

Für die beiden indikationsübergreifenden Erhebungsinstrumente zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Fazit Morbidität (Fortschreiten der Erkrankung und patientenberichtete Morbidität)

Hinsichtlich der Morbidität ergibt sich für Patientinnen mit dMMR-Status insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen ist per se ein patientenrelevanter Endpunkt. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein wesentliches Ziel der Therapie von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom dar.

EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Es zeigte sich in der Skala Körperfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+CTx (HR [95%-KI]: 0,46 [0,25; 0,83]; p=0,0110) zwischen den Studienarmen. Hierbei wurde das Risiko für eine Verschlechterung unter der Therapie mit Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT um 54% verringert.

EORTC QLQ-EN24 (Funktionsskalen)

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Fazit patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für Patientinnen mit dMMR-Status ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx im Vergleich zur zVT.

Sicherheit

Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, können zudem einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient:in haben und sind deshalb als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Bei der Ergebnisinterpretation der UE in der Studie DUO-E ist generell zu beachten, dass sich im Interventionsarm nach der Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab eine Behandlung mit Durvalumab anschließt, im Vergleichsarm jedoch nur eine Behandlung mit Placebo. Generell sind bei einer Behandlung mit einer aktiven Substanz mehr UE zu erwarten als bei der Einnahme von Placebo. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Durch die Behandlung mit Durvalumab+CTx ergaben sich im Vergleich zu CTx für Patientinnen mit dMMR-Status in keiner der untersuchten UE Gesamtraten statistisch signifikante Unterschiede.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Durvalumab+CTx zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für schwere bzw. schwerwiegende UE in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (jeweils HR [95%KI]: NC [NC; NC]; p=0,0401). Während diese UE im Durvalumab+CTx-Arm bei keiner der Patientinnen eintraten, war dies bei 8,7% der Patientinnen im CTx-Arm der Fall.

Unter der Therapie mit Durvalumab+CTx zeigten sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile bei schweren UE in dem Preferred Term (PT) Anämie. Während ein solches Ereignis im Durvalumab+CTx-Arm bei 6,8% der Patientinnen eintrat, war dies bei 21,7% der Patientinnen im CTx-Arm der Fall (HR [95%-KI]: 0,29 [0,07; 0,96]; p=0,0489).

Fazit Sicherheit

In der Studie DUO-E zeigte die Kombination von Durvalumab+CTx allgemein eine gute Verträglichkeit. Die zusätzliche Gabe von Durvalumab zur Chemotherapie zeigte keine zusätzlichen Sicherheitssignale im Vergleich zu Chemotherapie allein.

In der Gesamtschau ist ein **Zusatznutzen** von Durvalumab+CTx gegenüber der zVT für den Endpunkt Sicherheit für Patientinnen mit dMMR-Status **nicht belegt**.

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	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)	Ja
	Teilpopulation 2	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Mit der Studie DUO-E liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die eine hohe Aussage-sicherheit aufweisen. Für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status stellt Durvalumab+CTx eine zielgerichtete, hoch-wirksame Therapieoption dar, welche ein mit der zVT vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist und die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten im AWG erweitert.

Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Durvalumab+CTx statistisch signifikante sowie klinisch- und patientenrelevante Vorteile bietet. Das Sterberisiko der Patientinnen konnte um 62% und das Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben um 57% reduziert werden. Die statistisch signifikanten sowie klinisch- und patientenrelevanten Vorteile wurden durch die supportiven Wirksamkeitsendpunkte PFS2, Folgetherapien (TFST und TSST) und Behandlungsabbruch (TDT) bestätigt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, deren Erhalt ein wesentliches Therapieziel für Patient:innen darstellt, konnte unter Durvalumab+CTx aufrechterhalten werden. In Bezug auf die Skala Körperfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass das Therapieregime Durvalumab+CTx mit Placebo+CTx verglichen wird. Vor diesem Hintergrund ist der positive Effekt der Therapie auf das Gesamt-überleben und die übrigen Wirksamkeitsendpunkte, bei einem mit Placebo+CTx vergleich-baren Sicherheitsprofil, bemerkenswert.

In der Zusammenschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich für die gesamte Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) der Patientinnen mit dMMR-Status eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

Für die Teilpopulation 2 der Patientinnen mit dMMR-Status liegt keine Evidenz gegenüber der zVT vor. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

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)

Maligne Neoplasien des Gebärmutterkörpers (Uterus) zählen mit 10.860 jährlichen Neuerkrankungen zu den häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen in Deutschland. Etwa eine von 50 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Endometriumkarzinom.

Die Diagnose erfolgt häufig im Alter zwischen 60 und 84 Jahren. Vor dem 35. Lebensjahr tritt das Endometriumkarzinom nur selten auf. Im Jahr 2019 lag das mediane Erkrankungsalter in Deutschland unter Einbezug der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10-Kodierung C54-C55 bei 67 Jahren.

In den frühen Krankheitsstadien, wenn der Tumor noch lokal begrenzt wächst, äußert sich die Symptomatik der Patientinnen in Form einer verlängerten Menstruation, ungewöhnlich starken prä- oder perimenopausalen Zwischenblutungen oder postmenopausalen uterinen Blutungen. Im fortgeschrittenen Stadium, wenn das Tumorstadium nicht mehr lokal begrenzt ist, können weitere Teile der Geschlechtsorgane wie Eierstöcke und Gebärmutterhals, sowie der umliegende Beckenbereich betroffen sein. Auch eine Fernmetastasierung in die Leber und Lunge, vor allem jedoch in die Lymphknoten, ist möglich. Folglich treten in den fortgeschrittenen Stadien weitere unspezifische Symptome, insbesondere abdominale Beschwerden wie Unterleibschmerzen, zunehmender Bauchumfang und Obstipation auf. Hämodynamisch relevante uterine Blutungen können außerdem zu einer Blutungsanämie führen. Auch ein tumornekrosebedingter vaginaler Ausfluss, sowie urologische Symptome, wie Miktionsprobleme bis hin zu Harnstau, können auftreten.

Die Zielpopulation der Erstlinientherapie aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie, umfasst erwachsene Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit dMMR-Status, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Bis zur Zulassung von Immuntherapien im AWG waren ausschließlich rein chemotherapeutische Optionen für die systemische Behandlung des primär fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms verfügbar. Diese sind teilweise mit einer hohen Toxizität verbunden und zeigen eine eingeschränkte Wirksamkeit. Angesichts der niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate besteht für Patientinnen im AWG weiterhin ein hoher Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapieoptionen zur Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, der Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls und zur Reduktion des Sterberisikos.

Für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status stellt Durvalumab+CTx eine zielgerichtete, hochwirksame Therapieoption dar, welche ein mit der zVT vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist und die begrenzten immuntherapeutischen Möglichkeiten im AWG erweitert.

Unter Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden das Sterberisiko und das Risiko der Patientinnen, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, beträchtlich reduziert. Es ist hervorzuheben, dass der positive Effekt der Therapie auf das Gesamtüberleben und die übrigen Wirksamkeitsendpunkte ohne neue Sicherheitssignale im Vergleich zu Placebo+CTx erreicht wurde.

Insgesamt bietet das Therapieregime ein therapeutisch vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil und stellt eine neue Therapiealternative in der Erstlinientherapie für Patient:innen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und dMMR-Status 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)

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	Zielpopulation gemäß AWG ^b	378-1.083
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Zielpopulation gemäß AWG umfasst die Teilpopulationen 1 (DUO-E Studienpopulation) und 2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)	Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.	Beträchtlich	378-1.083 ^b
	Teilpopulation 2	Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.	Nicht belegt	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die Zielpopulation gemäß AWG. Diese umfasst die Teilpopulationen 1 (DUO-E Studienpopulation) und 2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 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	Zielpopulation gemäß AWG ^b	87.111,40-90.494,85 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Zielpopulation gemäß AWG umfasst die Teilpopulationen 1 (DUO-E Studienpopulation) und 2.</p> <p>c: Wird Durvalumab für vier Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie gegeben resultieren hieraus für die anschließende Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie im ersten Behandlungsjahr zehn Zyklen à vier Wochen. Die Zyklusanzahl für die Erhaltungstherapie mit Durvalumab als Monotherapie im ersten Behandlungsjahr reduziert sich auf 8,5 Zyklen, wenn Durvalumab für sechs Zyklen à drei Wochen parallel zur Chemotherapie gegeben wird. Dieser Zusammenhang wurde bei der Angabe der Spanne für die Jahrestherapiekosten berücksichtigt. Zudem wurde für die Angabe der unteren Spanne für Carboplatin eine Dosierung von AUC 5 zugrunde gelegt, während der oberen Spanne eine Dosierung von AUC 6 zugrunde liegt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation)	Carboplatin+ Paclitaxel	Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen.	25.126,25-26.477,46
	Teilpopulation 1 (DUO-E Studienpopulation) UND Teilpopulation 2	Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin+ Paclitaxel, gefolgt von Dostarlimab	Patientinnen, welche nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sind oder welche trotz Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für eine weitere alleinige Chemotherapie infrage kommen. UND Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.	55.609,47-56.075,40
	Teilpopulation 2	Dostarlimab	Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.	46.837,43
	Teilpopulation 2	Pembrolizumab	Patientinnen, welche mit Chemotherapie vorbehandelt sind und für die eine Reinduktion mit alleiniger Chemotherapie nicht infrage kommt.	90.991,56-91.931,16
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Behandlung von Patienten mit Endometriumkarzinom soll auf der Bewertung des Mismatch-Reparatur (MMR)-Tumorstatus basieren, bestimmt mittels einer validierten Testmethode.

IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Die empfohlene IMFINZI-Dosis beim Endometriumkarzinom beträgt 1120 mg in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen (21 Tage) für mindestens 4 und bis zu 6 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie (dMMR-Patienten) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Endometriumkarzinom-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen während der Erhaltungsphase eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation empfohlen behandelt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

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.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

IMFINZI wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.