

Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht fortgeschritten)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation process. It is divided into 18 segments of varying shades of blue. The 12th segment from the left is highlighted in a darker blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-96

Version: 1.0

Stand: 30.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2125

DOI: 10.60584/A25-96

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht fortgeschritten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.07.2025

Interne Projektnummer

A25-96

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-96>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht fortgeschritten); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-96>.

Schlagwörter

Durvalumab, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Nutzenbewertung, NCT03703297

Keywords

Durvalumab, Small Cell Lung Carcinoma, Benefit Assessment, NCT03703297

Medizinisch-fachliche Beratung

- Sebastian Sohrab, Neudorfer Lungenpraxis, Duisburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Charlotte Guddat
- Maximilian Kind
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Torben Lütkehermölle
- Prateek Mishra
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Sohrab, Sebastian	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.31
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.31
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.48
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.48
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 6 Literatur	I.55
I Anhang A Suchstrategien	I.57
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ADRIATIC	I.58
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.58
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.59
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.69
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen der Studie ADRIATIC.....	I.72
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.74
I Anhang E Ergebnisse zu immunvermittelten Nebenwirkungen	I.79
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.83

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab	I.9
Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. BSC	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.26
Tabelle 11: Angaben zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) –RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.30
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo.....	I.32
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.37
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.39
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.42
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo...	I.46
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab vs. BSC	I.49
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab im Vergleich zu BSC	I.53
Tabelle 20: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.54
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo.....	I.75
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.77
Tabelle 23: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.77

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.78
Tabelle 25: Kategorien immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.79
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.81
Tabelle 27: Kategorien immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo	I.82

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ADRIATIC.....	I.58
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie ADRIATIC.....	I.59
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie ADRIATIC.....	I.59
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie ADRIATIC.....	I.60
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie ADRIATIC.....	I.60
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie ADRIATIC..	I.61
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie ADRIATIC..	I.61
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie ADRIATIC.....	I.62
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie ADRIATIC	I.62
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten in der Studie ADRIATIC	I.63
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämoptoe in der Studie ADRIATIC.....	I.63
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie ADRIATIC.....	I.64
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Brust in der Studie ADRIATIC.....	I.64
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen im Arm oder in der Schulter in der Studie ADRIATIC	I.65
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen an anderen Stellen des Körpers in der Studie ADRIATIC.....	I.65
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Wunden Mund in der Studie ADRIATIC.....	I.66
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie in der Studie ADRIATIC.....	I.66
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Periphere Neuropathie in der Studie ADRIATIC.....	I.67
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie in der Studie ADRIATIC.....	I.67
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik in der Studie ADRIATIC .	I.68
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand in der Studie ADRIATIC.....	I.68
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der Studie ADRIATIC.....	I.69
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperfunktion in der Studie ADRIATIC.....	I.69

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie ADRIATIC	I.70
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie ADRIATIC	I.70
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie ADRIATIC	I.71
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie ADRIATIC	I.71
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie ADRIATIC	I.72
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie ADRIATIC	I.73

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEPI	Adverse event of possible interest (unerwünschtes Ereignis von potenziellem Interesse)
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer Staging
BICR	Blinded Independent Central Review
BSC	Best supportive Care
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GT	Grouped Term (Kategorie)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive voice response System
LS-SCLC	Limited-stage small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomografie
OS-IA1	erste OS-Interimsanalyse
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation (prophylaktische Schädelbestrahlung)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PFS-IA	PFS-Interimsanalyse
PGIS	Patient's Global Impression of Severity

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patient-reported Outcome
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SP	Studienprotokoll
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO-PS	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Performance Status

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	BSC ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ADRIATIC herangezogen. Die ADRIATIC-Studie ist eine noch laufende doppelblinde dreiarmlige RCT. Relevant für die vorliegende Bewertung ist

der Vergleich des Durvalumab-Arms (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit dem Placebo-Arm (im Folgenden Vergleichsarm genannt). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC (Stadium I bis III SCLC [T beliebig, N beliebig, M0] gemäß dem American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) Manual oder der International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC]), welche zuvor eine simultane Radiochemotherapie erhalten hatten. Der Primärtumor der Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC im Stadium I oder II durfte nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes nicht resezierbar sein. Die in der Vorbehandlung eingesetzte Radiochemotherapie erfolgte weitgehend leitlinienkonform. Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach dem Ende der simultanen Radiochemotherapie ein vollständiges Ansprechen (Complete Response), partielles Ansprechen (Partial Response) oder eine stabile Erkrankung (Stable Disease) erreichten und keinen Progress entwickelten.

In die für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme der Studie ADRIATIC wurden 530 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. 264 Patientinnen und Patienten wurden zum Interventionsarm und 266 Patientinnen und Patienten zum Vergleichsarm randomisiert.

Die Behandlung mit Durvalumab erfolgte gemäß Fachinformation. Im Vergleichsarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos.

Primäre Endpunkte der Studie ADRIATIC waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie ADRIATIC war gemäß Studienprotokoll für alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen BSC zulässig, sofern dies notwendig war. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung ein Placebo im Vergleichsarm verabreicht. Zur BSC zählten u. a. eine Behandlung von Stoffwechselstörungen, Symptomkontrolle und Schmerztherapie. Der Einsatz dieser Behandlungen wurde im Rahmen der Studie dokumentiert und hat in beiden Armen in relevantem Umfang stattgefunden. Zusammenfassend wird die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADRIATIC als hinreichend umgesetzt eingeschätzt.

Folgetherapien

Der pU legt in Modul 4 A keine Informationen zu den in der Studie ADRIATIC eingesetzten Folgetherapien vor. Im Studienbericht finden sich lediglich aggregierte Informationen zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien ohne Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen.

In der Studie ADRIATIC waren systemische antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen für die systemische Zweitlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit Progress nach initial LS-SCLC bzw. einer ungenügenden Evidenzlage wird trotz fehlender Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten im relevanten Ausmaß wirksame systemische antineoplastische Folgetherapien nicht zur Verfügung standen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADRIATIC als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ist jeweils niedrig. Bei allen anderen Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), die Endpunkte Husten, Hämoptoe, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers, Wunden Mund, Dysphagie, Periphere Neuropathie und Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) sowie Symptomatik erhoben mittels PGIS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Schmerzen im Arm oder in der Schulter

Für den Endpunkt Schmerzen im Arm oder in der Schulter zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Körperfunktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonitis

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den PRO-CTCAE damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich für die beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Schmerzen im Arm oder in der Schulter. Demgegenüber stehen insbesondere für schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß bei schwerwiegenden wie auch schweren immunvermittelten UEs sowie hinsichtlich Schlaflosigkeit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Männern.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab.

Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radio-chemotherapie nicht progredient ist	BSC ^{b, c}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. d. In die Studie ADRIATIC wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	BSC ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 27.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 27.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 27.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab (letzte Suche am 27.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 13.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
ADRIATIC	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ADRIATIC	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC - deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist - ECOG-PS ≤ 1	Durvalumab (N = 264) Durvalumab + Tremelimumab (N = 200) ^b Placebo (N = 266)	Screening: bis zu 42 Tage ^c Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate) Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, oder Studienende ^e	164 Zentren in Argentinien, Belgien, China, Deutschland, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam 09/2018–laufend Datenschnitte: 06.12.2023^f 15.01.2024^g	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c. nach simultaner Radiochemotherapie und prophylaktische Schädelbestrahlung (wenn erhalten) d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. e. Patientinnen und Patienten, die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzogen, wurden bezüglich Gesamtüberleben weiter beobachtet, sofern sie dem nicht explizit widersprachen. Zur Erfassung des Überlebensstatus von Patientinnen und Patienten, die als „lost to Follow-up“ galten oder ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzogen, sollten Krankenhausaufzeichnungen, Todesregister oder die Auskunft der behandelnden Ärztinnen / Ärzte herangezogen werden. f. für die Auswertung der Endpunkte zu Pharmakokinetik und Anti-Arzneimittel-Antikörper g. präspezifizierte PFS- und OS-Interimsanalyse (geplant nach etwa 308 PFS-Ereignissen bzw. nach etwa 242 Todesfällen) LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ADRIATIC	Durvalumab 1500 mg i. v. alle 4 Wochen ^a	Placebo i. v. alle 4 Wochen ^a
	▪ Dosisreduktion war nicht erlaubt^b	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ allogene Organtransplantation ▪ sequenzielle Radiochemotherapie, ohne Überlappung von Strahlentherapie und Chemotherapie ▪ Chemotherapie mit mehr als 4 Zyklen oder andere nicht platin- und etoposidbasierte Chemotherapien ▪ jede andere gleichzeitig verabreichte Chemotherapie, Immuntherapie sowie biologische oder hormonelle Therapie zur onkologischen Behandlung als die Prüftherapie ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der 1. Dosis und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ größere Operationen gemäß Definition der Prüffärztin oder -arztes innerhalb von 42 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder PD-L2 sowie andere immunvermittelte Therapien ▪ vorherige (innerhalb von 2 Wochen vor der 1. Dosis von Durvalumab) oder gleichzeitig verabreichte Immunsuppressiva (z. B. systemische Kortikosteroide ≥ 10 mg/Tag Prednison oder -Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin, Tumornekrosefaktor-α Blocker) ▪ EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren ▪ Sunitinib ▪ pflanzliche und natürliche Heilmittel mit möglicher immunsystemmodulierender Wirkung	
	Erlaubte Begleitbehandlung ▪ BSC, einschließlich: ▫ Antibiotika ▫ Ernährungsunterstützung ▫ Behandlung von Stoffwechselstörungen ▫ Symptomkontrolle und Schmerztherapie einschließlich palliativer Strahlentherapie für Nichtzielläsionen ▫ Acetaminophen, Diphenhydramin oder andere Medikamente, die nach Einschätzung der Prüffärztin oder -arztes notwendig sind für eine angemessene prophylaktische oder unterstützende Behandlung ▪ Hormontherapie zur Behandlung nicht onkologischer Erkrankungen ▪ intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion) ▪ systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen ≤ 10 mg/Tag Prednison oder dessen Äquivalent ▪ Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen ▪ inaktivierte Viren, z. B. Gripeschutzimpfung ▪ Steroide, Infliximab and Mycophenolat als Notfallmedikation zur Behandlung immunvermittelter UEs	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Aufgrund des 3. Studienarms, in dem Durvalumab über 4 Zyklen mit Tremelimumab kombiniert wurde, erfolgte zur Verblindung eine zusätzlich Placebo-Gabe i. v. für die ersten 4 Zyklen in beiden Studienarmen; Behandlung bis zu nicht akzeptabler Toxizität, klinischer / nach RECIST 1.1 definierter Krankheitsprogression oder bis zu insgesamt 24 Monaten (was zuerst auftrat). b. Patientinnen und Patienten mit ≤ 30 kg Körpergewicht sollen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg Durvalumab bzw. Placebo alle 4 Wochen erhalten bis sich das Körpergewicht auf > 30 kg erhöht hat. BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; i. v. intravenös; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiencharakteristika

Die ADRIATIC-Studie ist eine noch laufende doppelblinde dreiarmlige RCT. Relevant für die vorliegende Bewertung ist der Vergleich des Durvalumab-Arms (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit dem Placebo-Arm (im Folgenden Vergleichsarm genannt). Der 3. Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC (Stadium I bis III SCLC [T beliebig, N beliebig, M0] gemäß dem American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) Manual oder der International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC]) eingeschlossen, welche zuvor eine simultane Radiochemotherapie erhalten hatten. Der Primärtumor der Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC im Stadium I oder II durfte nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes nicht resezierbar sein. Die Chemotherapie musste 4 Zyklen einer platinbasierten Doublet-Chemotherapie in Kombination mit Etoposid gemäß lokalem Behandlungsstandard enthalten und zwischen 42 und 1 Tag(e) vor der 1. Dosis Studienmedikation beendet sein (Screening-Zeitraum). Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit 3 Zyklen Chemotherapie war ebenfalls zulässig, wenn diese eine Kontrolle der Erkrankung erreichten und nach Ermessen des Prüffärztes bzw. Prüfarztes kein zusätzlicher Nutzen durch einen weiteren Zyklus zu erwarten war. Die Radiotherapie musste spätestens bis zum Ende des 2. Zyklus der Chemotherapie begonnen worden sein. Patientinnen und Patienten nach sequenzieller Radiochemotherapie wurden ausgeschlossen. Gemäß S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [8] soll eine Radiotherapie bei Patientinnen und Patienten im SCLC in den Tumorstadien T3-4 N0-1 und T1-4 N2-3 M0 simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid erfolgen. Lediglich bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin sollten Carboplatin-haltige Protokolle eingesetzt werden. Die in der Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingesetzte Radiochemotherapie erfolgte weitgehend leitlinienkonform (siehe Tabelle 9).

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach dem Ende der simultanen Radiochemotherapie ein vollständiges Ansprechen (Complete Response), partielles Ansprechen (Partial Response) oder eine stabile Erkrankung (Stable Disease) erreichten und keinen Progress entwickelten. Die Untersuchung erfolgte mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) nach dem Ende der simultanen Radiochemotherapie und zwischen 42 und 1 Tag(e) vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) bzw. World Health Organization Performance Status (WHO-PS) 0 oder 1 betragen. Patientinnen und Patienten mussten eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen und ein Körpergewicht von mehr als 30 kg aufweisen.

In die für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme der Studie ADRIATIC wurden 530 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. 264 Patientinnen und Patienten wurden zum Interventionsarm und 266 Patientinnen und Patienten zum Vergleichsarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach TNM-Klassifikation (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen; I/II vs. III) und Erhalt einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (PCI; ja vs. nein).

Die Behandlung mit Durvalumab erfolgte gemäß Fachinformation [9]. Eine Dosis von 1500 mg Durvalumab wurde intravenös und im Abstand von 4 Wochen verabreicht. Die Behandlung erfolgte bis zu inakzeptabler Toxizität, klinischer / nach Response-Evaluation-Criteria-In Solid-Tumors [RECIST]-Kriterien Version 1.1 definierter Krankheitsprogression oder bis zu insgesamt 24 Monaten (was zuerst auftrat). Im Vergleichsarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos.

Primäre Endpunkte der Studie ADRIATIC waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die S3-Leitlinie [8] nennt keine spezifischen Maßnahmen für eine BSC bei LS-SCLC. Im Abschnitt zur palliativen Behandlung eines metastasierten Lungenkarzinom wird vor allem auf die Linderung von Dyspnoe und Schmerzen eingegangen. Es wird davon ausgegangen, dass eine adäquate BSC auch im nicht fortgeschrittenen Stadium Maßnahmen zur Symptomkontrolle und Schmerztherapie umfassen sollte. Diese sollen eine Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. Da das SCLC einen neuroendokrinen Ursprung hat [10] und bei

ca. 10 % der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom paraneoplastische Syndrome auftreten [8], darunter auch endokrine Störungen, ist auch die Behandlung von Stoffwechselstörungen als Teil von BSC zu betrachten.

In der Studie ADRIATIC war gemäß Studienprotokoll für alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen BSC zulässig, sofern dies notwendig war. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung ein Placebo im Vergleichsarm verabreicht. Wie in Tabelle 7 beschrieben, zählten zur BSC u. a. eine Behandlung von Stoffwechselstörungen, Symptomkontrolle und Schmerztherapie. Der Einsatz dieser Behandlungen wurde im Rahmen der Studie dokumentiert und hat in beiden Armen in relevantem Umfang stattgefunden.

Zusammenfassend wird die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADRIATIC als hinreichend umgesetzt eingeschätzt.

Datenschnitte

Der pU legt Ergebnisse zu dem Datenschnitt vom 15.01.2024 vor. Dieser Datenschnitt wurde für die PFS-Interimsanalyse durchgeführt, die nach Eintreten von insgesamt etwa 308 PFS-Ereignissen in den beiden hier betrachten Studienarmen (Durvalumab vs. Placebo) geplant war. Die 1. prädefinierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben sollte gleichzeitig stattfinden, sofern bis zu diesem Zeitpunkt etwa 242 Todesfälle in den beiden Armen eingetreten waren. Bis zum Datenschnitt vom 15.01.2024 hatten 308 Patientinnen und Patienten des Interventions- oder Vergleichsarms eine Progression und 261 waren verstorben. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der vorgelegte Datenschnitt vom 15.01.2024 relevant. Eine finale Analyse steht noch aus.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ADRIATIC	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, PGIS)	bis zur 2. Krankheitsprogression, Studienende oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur 2. Krankheitsprogression, Studienende oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zur 2. Krankheitsprogression, Studienende oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer PRO-CTCAE)	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
PRO-CTCAE	bis zur 2. Krankheitsprogression, Studienende oder Tod (je nachdem was zuerst eintrat)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. Nebenwirkungen (mit Ausnahme des PRO-CTCAE) wurden lediglich bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der PRO-CTCAE wurden immerhin über die 1. Krankheitsprogression hinaus, allerdings nur bis zur 2. Krankheitsprogression, beobachtet. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es jedoch erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab N = 264	Placebo N = 266
ADRIATIC		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (9)	61 (9)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	29 / 71
Gewicht [Kg], MW (SD)	71,7 (15,1)	72,6 (15,1)
BMI, MW (SD)	25,4 (4,2)	25,7 (4,6)
Abstammung, n (%)		
Weiß	130 (49)	137 (52)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (< 1)	3 (1)
Asiatisch	131 (50)	121 (45)
andere	2 (< 1)	5 (2)
Geografische Region, n (%)		
Asien	129 (49 ^a)	120 (45 ^a)
Europa	94 (36 ^a)	112 (42 ^a)
Nord-/Südamerika	41 (16 ^a)	34 (13 ^a)
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	23 (9)	26 (10)
aktiv	63 (24)	55 (21)
ehemalig	178 (67)	185 (70)
ECOG-PS, n (%)		
0	132 (50)	126 (47)
1	132 (50)	140 (53)
PD-L1-Status, n (%) ^b		
TC und IC < 1 %	78 (30)	73 (27)
TC oder IC ≥ 1 %	84 (32)	98 (37)
fehlend	102 (39)	95 (36)
Anzahl der Chemotherapiezyklen, n (%)		
2	0 (0)	1 (< 1)
3	29 (11)	31 (12)
4	234 (89)	234 (88)
6	1 (< 1)	0 (0)
Chemotherapie, n (%)		
Cisplatin und Etoposid	173 (66)	178 (67)
Carboplatin und Etoposid	91 (34)	88 (33)
Radiotherapie, n (%)		
1-mal täglich	195 (74)	187 (70)
2-mal täglich	69 (26)	79 (30)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab N = 264	Placebo N = 266
Ansprechen auf simultane Radiochemotherapie, n (%)		
vollständiges Ansprechen	31 (12)	34 (13)
partielltes Ansprechen	191 (72)	200 (75)
stabile Erkrankung	42 (16)	32 (12)
TNM-Klassifikation basierend auf IVRS, n (%)		
I/II	36 (14)	37 (14)
III	228 (86)	229 (86)
AJCC Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)		
I	8 (3)	11 (4)
II	25 (9)	23 (9)
III	231 (88)	232 (87)
Erhalt einer PCI basierend auf IVRS, n (%)		
ja	142 (54)	144 (54)
nein	122 (46)	122 (46)
Therapieabbruch, n (%) ^c	175 (66 ^a)	195 (73 ^a)
Studienabbruch, n (%) ^d	124 (47 ^a)	155 (58 ^a)
a. eigene Berechnung b. Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde unter Verwendung des SP263-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt. c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Verschlechterung des Zustandes (46 % vs. 58 %) und UEs (16 % vs. 11 %). Darüber hinaus hat jeweils 1 Patientin bzw. Patient die Therapie nie begonnen. d. Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war bei 3 % vs. 4 % Patientenentscheidung (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (44 % vs. 54 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten). AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group-Performance Status; IC: Immunzelle; IVRS: Interactive Voice/Web Response System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TC: Tumorzelle; TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen; w: weiblich; UE: unerwünschtes Ereignis		

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der Studie ADRIATIC sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Interventionsarm im Mittel 62 Jahre, im Vergleichsarm im Mittel 61 Jahre alt und größtenteils männlich (67 % vs. 71 %). Fast alle waren weiß oder asiatisch. Etwa die Hälfte wiesen einen ECOG-PS von 0 bzw.

1 auf. 11 % vs. 12 % der Patientinnen und Patienten haben lediglich 3 Zyklen Chemotherapie erhalten. Dies war gemäß Studienprotokoll zulässig, wenn nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes kein zusätzlicher Nutzen mehr durch einen zusätzlichen Zyklus zu erzielen war. Nach der simultanen Radiochemotherapie haben 12 % vs. 13 % ein vollständiges Ansprechen erreicht; der überwiegende Anteil erreichte ein partielles Ansprechen (72 % vs. 75 %). Der pU legt keine Angaben dazu vor, mit welcher Bildgebung (MRT bzw. CT) das Ansprechen erfasst wurde.

Limitationen der Studie ADRIATIC

Detektion von Hirnmetastasen zu Studieneinschluss

Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung wurde in der Studie ADRIATIC sowohl eine Untersuchung mittels MRT (bevorzugt) als auch ein hochwertiges CT, präferiert mit Kontrastmittel, nach dem Ende der simultanen Radiochemotherapie akzeptiert. Die S3-Leitlinie [8] empfiehlt eine Detektion von Hirnmetastasen mit MRT; ein CT mit Kontrastmittel soll lediglich ersatzweise bei Kontraindikationen gegen ein MRT eingesetzt werden. Die alleinige Untersuchung mittels CT ist nicht geeignet, um zerebrale Metastasen sicher auszuschließen. Es ist somit möglich, dass Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Angaben zum Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels, die im Fallberichtsformular erhoben wurden, legt der pU nicht vor.

Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI)

Gemäß aktueller S3-Leitlinie [8] soll allen Patientinnen und Patienten eine PCI angeboten werden. In die Studie ADRIATIC konnten Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die eine PCI nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes und gemäß lokalem Behandlungsstandard erhielten. Die PCI musste nach dem Ende der simultanen Radiochemotherapie und zwischen 42 und 1 Tag(e) vor der 1. Dosis Studienmedikation erfolgen. Insgesamt erhielten in beiden Studienarmen 54 % eine PCI. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten in der ADRIATIC-Studie ist, die eine PCI angeboten bekommen haben und diese Behandlung wegen der kognitiven Nebenwirkungen oder anderer Gründe nicht in Anspruch nahmen.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beschriebenen Limitationen der Studie ADRIATIC keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Deshalb bleiben sie ohne Konsequenz für die Dossierbewertung.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab N = 264	Placebo N = 266
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
ADRIATIC		
Behandlungsdauer [Monate] ^{a, b}		
Median [Min; Max]	9,2 [0,9; 24,8]	8,3 [0,9; 24,8]
Mittelwert (SD)	12,5 (9,2)	11,3 (8,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	30,8 [16,3; 39,5]	28,6 [14,1; 37,7]
Mittelwert [SD]	k. A.	k. A.
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^d		
Median [Min; Max]	12,9 [0,0; 58,0]	10,1 [0,0; 58,8]
Mittelwert [SD]	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) ^d		
Median [Min; Max]	12,9 [0,0; 57,0]	10,1 [0,0; 58,8]
Mittelwert [SD]	k. A.	k. A.
Symptomatik (PGIS) ^d		
Median [Min; Max]	12,8 [0,0; 57,0]	9,2 [0,0; 58,8]
Mittelwert [SD]	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d		
Median [Min; Max]	12,8 [0,0; 57,0]	9,2 [0,0; 58,8]
Mittelwert [SD]	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^{b, e}		
Median [Min; Max]	10,3 [1,3; 26,9]	9,2 [1,1; 26,9]
Mittelwert [SD]	k. A.	k. A.
a. Die Behandlungsdauer ist laut pU definiert als die Anzahl der Tage seit 1. Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation (+ 27 Tage; Ende des Behandlungszyklus), bis Tod oder bis zum Datenschnitt, je nachdem, was zuerst eintrat. b. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben; Patientinnen und Patienten wurden der Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhalten haben (Safety Analysis Set; N = 262 vs. N = 265) c. Die individuelle Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zu dem Tag des Ereignisses, sofern aufgetreten, oder bis zum Tag der letzten vorliegenden Erhebung. Angaben zur Berechnungsmethodik des Medians liegen nicht vor. d. Es liegen keine Angaben zur Bestimmung der individuellen Beobachtungsdauer oder zur Berechnungsmethodik des Medians vor. e. Die individuelle Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit seit der 1. Gabe der Studienmedikation bis zum Datenschnitt, bis 90 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Angaben zur Berechnung des Medians liegen nicht vor.		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab	Placebo
Dauer Studienphase	N = 264	N = 266
Endpunktkategorie / Endpunkt		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die medianen Beobachtungsdauern sind für alle Endpunkte im Interventionsarm jeweils länger als im Vergleichsarm. Für den Endpunkt Gesamtüberleben, der über den gesamten Studienverlauf beobachtet wird, ist der relative Unterschied der medianen Beobachtungszeiten jedoch deutlich geringer als für die Endpunkte, die verkürzt beobachtet wurden. Dies betrifft die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche systemischen Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie Therapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab N = 264	Placebo N = 266
ADRIATIC		
Gesamt	95 (36,0)	127 (47,7)
zytotoxische Chemotherapie, Monotherapie	22 (23,2 ^b)	31 (24,4 ^b)
zytotoxische Chemotherapie, platinbasierte Doublet-Therapie	48 (50,5 ^b)	51 (40,2 ^b)
Chemotherapie + Immuntherapie	9 (9,5 ^b)	26 (20,5 ^b)
Chemotherapie + zielgerichtete Therapie	1 (1,1 ^b)	1 (0,8 ^b)
Chemotherapie + Immuntherapie + zielgerichtete Therapie	0 (0 ^b)	2 (1,6 ^b)
andere Chemotherapie-Kombination	5 (5,3 ^b)	9 (7,1 ^b)
Immuntherapie, Monotherapie	5 (5,3 ^b)	5 (3,9 ^b)
Immuntherapie + Immuntherapie	2 (2,1 ^b)	0 (0 ^b)
Immuntherapie + zielgerichtete Therapie	1 (1,1 ^b)	0 (0 ^b)
zielgerichtete Therapie, Monotherapie	1 (1,1 ^b)	2 (1,6 ^b)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, Monotherapie	1 (1,1 ^b)	0 (0)
a. 1. Folgetherapien nach Behandlungsabbruch; ohne Anpassung aus Studienunterlagen übernommen b. eigene Berechnung; Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Folgetherapien

Der pU legt in Modul 4 A keine Informationen zu den in der Studie ADRIATIC eingesetzten Folgetherapien vor. Im Studienbericht finden sich lediglich die dargestellten aggregierten Informationen zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien ohne Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen.

In der Studie ADRIATIC waren systemische antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich.

Die S3-Leitlinie [8] unterscheidet in Empfehlungen zur Zweitlinientherapie zwischen lokalem und systemischem Progress bzw. Rezidiv. Sie empfiehlt für die Behandlung eines lokalen Rezidivs/Progresses bei Patientinnen und Patienten mit initial limitierten Tumorstadium eine lokale Therapie (Resektion oder Strahlentherapie). Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil der lokalen Rezidive/Progresses in der Studie ADRIATIC war und welche Behandlung – eine lokale oder systemische Therapie – dabei verabreicht wurde. Insgesamt haben 66,9 % vs. 73,8 % der Patientinnen und Patienten mit radiologischem Progress eine systemische

antineoplastische Folgetherapie erhalten. Dieser Anteil erscheint im vorliegenden Anwendungsgebiet plausibel.

Wie in Tabelle 11 dargestellt, hat in der Studie ADRIATIC der Großteil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm (73,7 % vs. 64,6 %) als Folgetherapie eine Chemotherapie (Monotherapie oder Doublet-Therapie) erhalten (jeweils bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit systemischer antineoplastischer Folgetherapie). Etwa 9,5 % vs. 20,5 % erhielten eine Chemoimmuntherapie, wobei aus den vorliegenden Angaben unklar ist, ob die Chemotherapie aus einer platinbasierten Doublet-Therapie oder einer Monotherapie bestand. Ein Unterschied im Einsatz einer Chemoimmuntherapie als Folgetherapie zwischen den Studienarmen erscheint aufgrund der in den jeweiligen Studienarmen eingesetzten Erstlinientherapie nachvollziehbar, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm noch keine Immuntherapie erhalten haben. Einige wenige Patientinnen und Patienten haben des Weiteren als Folgetherapie Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien, jeweils als Monotherapien, Doublet-Therapien oder in Kombination erhalten (9,5 % vs. 5,5 %).

Für eine systemische Zweitlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC, die eine Radiochemotherapie erhielten ($\pm$ Erhaltungstherapie mit Durvalumab) enthält die S3-Leitlinie keine dezidierten Empfehlungen. Für SCLC, ungeachtet der Stadien LS oder ES und der erfolgten Erstlinientherapie, wird für eine systemische Zweitlinientherapie vor allem eine Chemotherapie mit Topotecan empfohlen. Welchen Anteil Topotecan an den in der Studie ADRIATIC eingesetzten Chemotherapien in der Zweitlinie ausmacht, ist jedoch unklar. Gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [10] sollen Patientinnen und Patienten mit progredientem LS-SCLC nach simultaner Radiochemotherapie ($\pm$ Erhaltungstherapie mit Durvalumab) analog zur Erstlinie bei ES-SCLC mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden. Es wird angenommen, dass diese Empfehlung auf Studien zu Durvalumab (CASPIAN) und Atezolizumab (IMpower133) basiert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch unsicher. In die Studie CASPIAN wurden keine Patientinnen und Patienten mit initialem LS-SCLC eingeschlossen, die mit Radiochemotherapie vorbehandelt wurden. Für die Studie IMpower133 liegen keine Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten mit einem initialen LS-SCLC eingeschlossen wurden, die mit Radiochemotherapie $\pm$ Durvalumab behandelt wurden.

Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen für die systemische Zweitlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit Progress nach initial LS-SCLC bzw. einer ungenügenden Evidenzlage wird trotz fehlender Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten im relevanten Ausmaß wirksame systemische antineoplastische Folgetherapien nicht zur Verfügung standen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) –RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ADRIATIC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADRIATIC als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU verweist darauf, dass die Patientencharakteristika der Studienpopulation in der Studie ADRIATIC im Hinblick auf Männeranteil, Alter, Raucherstatus, Tumorstadium, Symptomatik weitgehend die Situation in der deutschen Bevölkerung widerspiegeln und verweist hierzu u. a. auf Registerdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) [11-13]. Dabei beschreibt er, das mediane Alter von 62 Jahren liege in der Studie ADRIATIC nur minimal unter dem medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren [11]. Außerdem sei der Großteil der Patientinnen und Patienten männlich, bestehe aus aktiven und ehemaligen Raucherinnen und Raucher und befinde sich im Stadium III der Erkrankung.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik
 - erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), dem EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)
 - erhoben mittels Patient's Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs
 - Pneumonitis (UEs)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^b	Pneumonitis (UEs) ^c	Weitere spezifische UEs
ADRIATIC	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e
a. Der pU operationalisiert schwere UEs in Modul 4 A als CTCAE-Grad ≥ 3. Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen wird deutlich, dass diese als CTCAE-Grad 3 oder 4 operationalisiert sind. b. Herangezogen wird jeweils die prädefinierte Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse ohne Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen / anaphylaktische Reaktionen. c. operationalisiert über den GT „Pneumonitis or Radiation Pneumonitis“ d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GT: Grouped Term; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala													

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die simultane Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie mit Durvalumab einen kurativen Therapieansatz dar. Das Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung während oder nach dieser Therapie bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevant betrachtet.

In der Studie ADRIATIC wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Der pU legt in Modul 4 A Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) vor und diskutiert die Relevanz für die Bewertung des Endpunkts Scheitern des kurativen Ansatzes. PFS war in der Studie ADRIATIC operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis als erstes auftritt. Die Ergebnisse zum PFS sind in der vorliegenden Situation nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Um das Scheitern des kurativen Ansatzes sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung über den Hochrisikozeitraum hinaus nach Ende der Therapie erforderlich. Dies betrifft in besonderem Maße die vorliegende Situation der Radiochemotherapie und bedeutet bezogen auf die Prüfintervention eine hinreichend lange Beobachtung nach dem Ende der maximal 24-monatigen Erhaltungstherapie mit Durvalumab. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. Angaben dazu wie lang der Hochrisikozeitraum im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, liegen nicht vor. Die DGHO [10] empfiehlt eine engmaschige 3- bis 6-monatige Nachsorge in den ersten 2 Jahren und anschließend eine jährliche Nachsorge für weitere 3 Jahre.

Die Beobachtungsdauern für die Patientinnen und Patienten in der Studie ADRIATIC, die bis zum Datenschnitt kein PFS-Ereignis aufweisen, liegen nicht vor, lassen sich aber näherungsweise anhand folgender Angaben einordnen: die medianen Beobachtungsdauern zum Endpunkt Gesamtüberleben lagen bei 30,8 Monaten vs. 28,6 Monaten. Die maximale mögliche Beobachtungsdauer für die zuerst randomisierte Person betrug etwa 63 Monate. Die minimale mögliche Beobachtungsdauer für die zuletzt randomisierte Person betrug etwa 29 Monate. Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung nach dem Ende der maximal 24-monatigen Therapie mit Durvalumab bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ohne PFS-Ereignis nicht hinreichend lang ist, um sicher das Auftreten von Rezidiven/Progressen nach dem Absetzen der Therapie ausschließen zu können. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass der Anteil noch unter Beobachtung stehenden Patientinnen und Patienten bezogen auf diejenigen, bei denen kein Ereignis aufgetreten war, 4 Jahren nach Randomisierung mit 9 % vs. 18 % sehr gering ist.

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 A für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS), für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils post hoc durchgeführte Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Dies ist vor dem Hintergrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen nachvollziehbar (siehe dazu auch folgenden Abschnitt). Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13

Für die patientenberichteten Endpunkte erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 waren Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung oder Tod präspezifiziert. Grundsätzlich ist die bestätigte Verschlechterung inhaltlich relevant, da sie

eine nachhaltigere Veränderung als die einmalige Verschlechterung abbildet. Diese Analyse legt der pU in Modul 4 A jedoch nicht vor. Dies ist zunächst nachvollziehbar, weil die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen unterschiedlich sind. Jedoch können vor dem Hintergrund vergleichbarer Rückläufe insbesondere im 1. Jahr und insgesamt ausreichender Beobachtungszeiten, um eine Bestätigung der Verschlechterung zu erreichen, die präspezifizierten Analysen zur bestätigten Verschlechterung verwertbar sein, wenn die im Folgenden beschriebene Unsicherheiten ausgeräumt werden.

In der Studie ADRIATIC umfasste die Operationalisierung für eine bestätigte Verschlechterung oder Tod folgende Ereignisse:

- Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, die bei der nächsten Erhebung mindestens 14 Tage später bestätigt wurde
- einmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei fehlenden Folgeerhebungen
- Tod ohne vorherige Verschlechterung

Verschlechterungen um ≥ 10 Punkte oder Todesfälle, die nach 2 verpassten Visiten auftraten, wurden nicht als Ereignis gewertet. Bei dieser Operationalisierung ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten mit Ereignis in die Auswertung eingingen, deren Verschlechterung aufgrund fehlenden Folgeerhebungen nicht bestätigt wurde. Informationen darüber, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft, liegen im Studienbericht nicht vor. Es ist daher unklar, ob das Ergebnis dieser Analysen als bestätigte Verschlechterung interpretiert werden kann. Um dies einschätzen zu können, sind Angaben dazu nötig, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingingen, deren Verschlechterung aufgrund einer fehlenden nachfolgenden Erhebung nicht bestätigt wurde. Des Weiteren liegen zwar Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten mit Tod ohne vorherige Verschlechterung in die Analyse eingingen, jedoch sind Sensitivitätsanalysen wünschenswert, die diese Ereignisse, ebenso wie die oben beschriebenen nicht bestätigten Verschlechterungen, nicht berücksichtigen.

PGIS

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin oder der Patient ihre bzw. seine Symptomatik der Krebserkrankung am Tag der Erhebung bewerten soll. Dabei gibt es 6 Antwortmöglichkeiten („keine Symptome“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“). Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIS wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Der pU operationalisiert schwere UEs in Modul 4 A als CTCAE-Grad ≥ 3 . Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen wird deutlich, dass diese als CTCAE-Grad 3 oder 4 operationalisiert sind.

PRO-CTCAE

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie ADRIATIC unerwünschte Ereignisse auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Der PRO-CTCAE wurde nur in Ländern erhoben, in denen eine Übersetzung des Fragebogens in Landessprache vorlag. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 81 symptomatische UEs des CTCAE-Systems (Version 4), die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Vergleichsarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [14].

Im Modul 4 A legt der pU keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll wird die Auswahl von 9 PRO-CTCAE Items aus den vorhandenen Items nicht begründet. Genauere Angaben zu seinem Vorgehen, beispielsweise zur Recherche oder der Art der gesichteten Dokumente, macht der pU nicht. Ansätze für eine Auswahl der Items sind bei Tolstrup [15] oder Taarnhøj [16] beschrieben (siehe auch [14]). Es lässt sich insgesamt nicht erkennen, nach welchen Kriterien die Items ausgewählt wurden und ob Nebenwirkungen von Durvalumab hinreichend abgebildet sind.

Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Durvalumab nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Immunvermittelte UEs

Bei PD-L1 Inhibitoren wie Durvalumab stellen immunvermittelte UEs einen relevanten Aspekt des Nebenwirkungsprofils dar. In der Studie ADRIATIC wurden UEs von speziellem Interesse (AESI) erfasst, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache angenommen wird, die eine engmaschige Beobachtung und / oder eine Intervention mit Steroiden, Immunsuppressiva und / oder einer endokrinen Therapie erforderlich macht. Zusätzlich wurden UEs von möglichem Interesse (AEPI) erfasst, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als Ursache zwar potenziell möglich ist, die Wahrscheinlichkeit jedoch als gering eingestuft wird. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen

zu AESIs vor, in denen infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen und AEPIs nicht berücksichtigt wurden. Diese vorgelegte Operationalisierung kann zur Abbildung von immunvermittelten UEs herangezogen werden, da die zugrunde liegenden Kategorien (GTs) bzw. darin eingehenden Preferred Terms (PTs) als hinreichende Annäherung angesehen werden.

In der Studie ADRIATIC wurden die immunvermittelten UEs auch direkt erfasst. Diese wurden gemäß Studienprotokoll definiert als UEs, die im Rahmen der AESI und AEPI identifiziert wurden (abzüglich infusionsbedingter Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktischer Reaktionen) und eine Intervention mit Steroiden, Immunsuppressiva und / oder endokriner Therapie erforderlich machte. Die Operationalisierung von immunvermittelten UEs ohne die Berücksichtigung von infusionsbedingten Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktischen Reaktionen ist adäquat, jedoch ist die Verknüpfung der immunvermittelten UEs an eine Behandlung nicht sachgerecht. Diese Daten zu immunvermittelten UEs sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Pneumonitis

Für das spezifische UE Pneumonitis wird die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung [narrow] als hinreichende Annäherung zur Abbildung dieses spezifischen UE angesehen. Die PT-Liste des in der Studie ADRIATIC post hoc ausgewerteten GT „Pneumonitis or Radiation Pneumonitis“ (bestehend aus den PTs immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, Strahlenfibrose der Lunge, strahlenbedingte Pneumonitis) kann durch den Abgleich der aufgetretenen UEs mit dieser SMQ als geeignete Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Durch die Berücksichtigung der AESIs und des darin enthaltenen GT Pneumonitis als Operationalisierung für die immunvermittelten UEs und des GT „Pneumonitis or Radiation Pneumonitis“ wurden Ereignisse, die im GT Pneumonitis erfasst wurden, in beiden Operationalisierungen erfasst. Dies wird in der Gesamtabwägung berücksichtigt.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das jeweils in eigener Berechnung bestimmte relative Risiko (RR) basierend auf der entsprechenden Vierfeldertafel herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte schwere UE ^b	Immunvermittelte SUE ^b	Pneumonitis (UEs) ^c
ADRIATIC	N	N	– ^d	H ^e	H ^e	H ^e	H ^f	H ^f	N ^g	– ^d	H ^f	H ^f	H ^f
a. Der pU operationalisiert schwere UEs in Modul 4 A als CTCAE-Grad ≥ 3. Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen wird deutlich, dass diese als CTCAE-Grad 3 oder 4 operationalisiert sind. b. Herangezogen wird jeweils die prädefinierte Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse ohne Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen / anaphylaktische Reaktionen. c. operationalisiert über den GT „Pneumonitis or Radiation Pneumonitis“ d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten, unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bzw. sinkender Rücklauf von Fragebogen f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitte I 4.1 und I 4.2). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GT: Grouped Term; H: hoch; N: niedrig; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala													

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ist jeweils niedrig. Bei allen anderen Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet.

Bei den Ergebnissen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS bzw. PGIS) ist ein Grund für das hohe Verzerrungspotenzial, dass ein hoher Anteil von Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingegangen ist. Laut pU gingen in die Auswertungen zwar alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Gleichzeitig gibt der pU jedoch an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im weiteren Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Bei etwa 20 % der

Patientinnen und Patienten lag jeweils kein Ausgangswert vor. Wie viele Patientinnen und Patienten ohne weiteren Wert im Studienverlauf noch hinzukamen, ist unklar. Es wird jedoch angenommen, dass es sich dabei um einen Anteil $< 10\%$ handelt. Über das beschriebene Problem hinaus sinkt der Rücklauf im Studienverlauf weiter. Hier spielt auch eine Rolle, dass die Nachbeobachtung u. a. bei der 2. Progression der Erkrankung beendet wurde. Dies war bis zum Datenschnitt am 15.01.2024 bei 31 % vs. 41 % der Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Vergleichsarm der Fall. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Grund für das Beobachtungsende und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial, dass unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen. In die Analysen gingen laut pU alle UEs ein, die bis zu 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation auftraten. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch den Abbruchgrund Verschlechterung des Zustandes: 46 % vs. 58 %) gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Durvalumab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und PTs sind in I Anhang D und die Ergebnisse zu häufigen immunvermittelte UEs, SUEs und schweren UEs sind in I Anhang E dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ADRIATIC					
Mortalität					
Gesamtüberleben	264	55,9 [37,3; n. b.] 115 (43,6)	266	33,4 [25,5; 39,9] 146 (54,9)	0,72 [0,56; 0,92]; 0,008
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	keine geeigneten Daten ^b				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^c)					
Fatigue	k. A. ^d	1,9 [1,8; 3,6] 159 (60,2 ^e)	k. A. ^d	2,7 [1,9; 3,6] 153 (57,5 ^e)	1,08 [0,86; 1,35]; 0,530
Übelkeit und Erbrechen	k. A. ^d	14,7 [8,3; 23,9] 109 (41,3 ^e)	k. A. ^d	16,6 [11,0; 28,6] 96 (36,1 ^e)	1,09 [0,83; 1,45]; 0,524
Schmerzen	k. A. ^d	3,7 [2,9; 4,7] 155 (58,7 ^e)	k. A. ^d	2,8 [1,8; 5,5] 154 (57,9 ^e)	0,87 [0,70; 1,09]; 0,261
Dyspnoe	k. A. ^d	4,5 [2,8; 5,6] 142 (53,8 ^e)	k. A. ^d	7,3 [3,7; 9,1] 125 (47,0 ^e)	1,16 [0,91; 1,47]; 0,242
Schlaflosigkeit	k. A. ^d	5,6 [4,5; 7,3] 134 (50,8 ^e)	k. A. ^d	8,3 [6,4; 12,9] 114 (42,9 ^e)	1,24 [0,97; 1,60]; 0,089
Appetitverlust	k. A. ^d	5,6 [3,7; 9,2] 131 (49,6 ^e)	k. A. ^d	7,4 [4,6; 11,9] 115 (43,2 ^e)	1,11 [0,86; 1,43]; 0,411
Verstopfung	k. A. ^d	11,9 [5,6; 17,6] 113 (42,8 ^e)	k. A. ^d	9,3 [6,5; 16,5] 105 (39,5 ^e)	0,97 [0,75; 1,28]; 0,858
Diarrhö	k. A. ^d	26,6 [14,7; 44,2] 87 (33,0 ^e)	k. A. ^d	22,0 [13,8; 32,2] 82 (30,8 ^e)	0,95 [0,70; 1,29]; 0,738
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^c)					
Husten	k. A. ^d	2,7 [1,6; 5,5] 147 (55,7 ^e)	k. A. ^d	4,6 [2,7; 9,1] 128 (48,1 ^e)	1,14 [0,90; 1,45]; 0,296
Hämoptoe	k. A. ^d	n. e. 60 (22,7 ^e)	k. A. ^d	n. e. 47 (17,7 ^e)	1,13 [0,77; 1,67]; 0,527
Dyspnoe	k. A. ^d	1,1 [1,0; 1,4] 184 (69,7 ^e)	k. A. ^d	1,4 [0,9; 1,8] 167 (62,8 ^e)	1,16 [0,94; 1,43]; 0,177
Schmerzen in der Brust	k. A. ^d	5,6 [2,8; 11,0] 129 (48,9 ^e)	k. A. ^d	5,5 [1,7; 11,0] 123 (46,2 ^e)	0,90 [0,70; 1,15]; 0,420

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	k. A. ^d	8,3 [5,6; 14,7] 125 (47,3 ^e)	k. A. ^d	4,5 [1,8; 6,4] 143 (53,8 ^e)	0,70 [0,55; 0,89]; 0,004
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	k. A. ^d	4,6 [3,6; 7,3] 135 (51,1 ^e)	k. A. ^d	2,8 [1,6; 6,4] 136 (51,1 ^e)	0,91 [0,72; 1,16]; 0,454
Wunder Mund	k. A. ^d	15,6 [8,3; 29,4] 106 (40,2 ^e)	k. A. ^d	18,5 [8,2; 30,3] 100 (37,6 ^e)	0,97 [0,74; 1,28]; 0,841
Dysphagie	k. A. ^d	27,5 [15,7; n. b.] 92 (34,8 ^e)	k. A. ^d	31,3 [18,4; n. b.] 84 (31,6 ^e)	0,99 [0,73; 1,33]; 0,930
Periphere Neuropathie	k. A. ^d	6,5 [5,5; 10,1] 127 (48,1 ^e)	k. A. ^d	6,5 [4,5; 10,1] 129 (48,5 ^e)	0,89 [0,69; 1,14]; 0,356
Alopezie	k. A. ^d	18,3 [12,8; 33,2] 100 (37,9 ^e)	k. A. ^d	22,2 [12,8; n. b.] 87 (32,7)	1,08 [0,81; 1,44]; 0,632
Symptomatik (PGIS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 1 Punkt ^f)	k. A. ^d	3,7 [1,9; 7,3] 132 (50,0 ^e)	k. A. ^d	5,5 [3,6; 5,5] 127 (47,7 ^e)	1,09 [0,85; 1,39]; 0,569
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte ^g)	k. A. ^d	11,0 [9,1; 16,5] 111 (42,0 ^e)	k. A. ^d	18,3 [7,4; 31,2] 90 (33,8 ^e)	1,17 [0,88; 1,55]; 0,295
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^h					
globaler Gesundheitsstatus	k. A. ^d	3,6 [2,7; 4,5] 143 (54,2 ^e)	k. A. ^d	4,5 [2,7; 8,2] 130 (48,9 ^e)	1,08 [0,85; 1,38]; 0,498
Körperfunktion	k. A. ^d	5,5 [3,6; 7,4] 134 (50,8 ^e)	k. A. ^d	8,3 [5,5; 11,0] 123 (46,2 ^e)	1,17 [0,91; 1,49]; 0,228
Rollenfunktion	k. A. ^d	4,7 [2,8; 7,4] 138 (52,3 ^e)	k. A. ^d	3,8 [2,7; 6,4] 139 (52,3 ^e)	0,83 [0,66; 1,06]; 0,142
kognitive Funktion	k. A. ^d	4,7 [3,6; 6,4] 140 (53,0 ^e)	k. A. ^d	5,5 [3,7; 8,2] 136 (51,1 ^e)	0,98 [0,77; 1,24]; 0,880
emotionale Funktion	k. A. ^d	8,2 [5,5; 11,9] 125 (47,3 ^e)	k. A. ^d	7,3 [3,6; 10,2] 124 (46,6 ^e)	0,91 [0,70; 1,16]; 0,451
soziale Funktion	k. A. ^d	4,6 [3,6; 7,3] 140 (53,0 ^e)	k. A. ^d	5,6 [3,7; 8,3] 132 (49,6 ^e)	1,03 [0,81; 1,31]; 0,792

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach TNM-Klassifikation (I/II vs. III) und Erhalt einer PCI (ja vs. nein), jeweils aus Angaben im IVRS; bei patientenberichteten Endpunkten erfolgte die Zensierung wie folgt: falls weder Verschlechterung noch Tod eintraten, zum Zeitpunkt der letzten Erhebung bzw. zu Tag 1, falls im Studienverlauf keine Erhebungen oder kein Ausgangswert vorlagen; falls nach 2 verpassten Visiten Verschlechterung oder Tod eintrat, zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor den 2 verpassten Visiten; falls Tod ohne vorherige Verschlechterung innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Erhebung eintrat, zum Zeitpunkt des Todes. Der pU beschreibt nicht, wie bei einem Ausgangswert, der eine Verschlechterung um 10 bzw. 15 Punkte nicht zulässt, vorgegangen wurde. Es wird davon ausgegangen, dass keine Zensierung an Tag 1 erfolgte, sondern dieselben Regeln angewandt wurden wie in anderen Fällen ohne Verschlechterung. b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 c. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Laut pU gingen alle randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pU an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich nicht exakt benennen. e. Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patientinnen und Patienten f. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (6-Punkte-Skala). g. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PCI: prophylaktische Schädelbestrahlung; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNM: Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Metastasen; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
ADRIATIC					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	262	247 (94,3)	265	234 (88,3)	–
SUEs	262	78 (29,8)	265	64 (24,2)	1,23 [0,93; 1,64]; 0,152
schwere UEs ^{b, c}	262	69 (26,3)	265	68 (25,7)	1,03 [0,77; 1,37]; 0,898
Abbruch wegen UEs	262	43 (16,4)	265	28 (10,6)	1,55 [1,00; 2,42]; 0,051
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^d		
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	262	134 (51,1)	265	73 (27,5)	–
immunvermittelte SUEs	262	25 (9,5)	265	8 (3,0)	3,16 [1,45; 6,88]; 0,002
immunvermittelte schwere UEs ^{b, e}	262	16 (6,1)	265	4 (1,5)	4,05 [1,37; 11,94]; 0,006
Pneumonitis (UEs) ^f	262	100 (38,2)	265	80 (30,2)	1,26 [1,00; 1,61]; 0,055
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [17])					
b. Der pU operationalisiert schwere UEs in Modul 4 A als CTCAE-Grad ≥ 3. Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen wird deutlich, dass diese als CTCAE-Grad 3 oder 4 operationalisiert sind.					
c. 5 (1,9 %) vs. 4 (1,5 %) Patientinnen und Patienten wiesen ein Ereignis Grad 5 auf.					
d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1					
e. 1 (0,4 %) vs. 0 Patientinnen und Patienten wiesen ein Ereignis Grad 5 auf.					
f. operationalisiert über den GT „Pneumonitis or Radiation Pneumonitis“					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GT: Grouped Term KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte, außer für den Endpunkt Gesamtüberleben, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), die Endpunkte Husten, Hämoptoe, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers, Wunden Mund, Dysphagie, Periphere Neuropathie und Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) sowie Symptomatik erhoben mittels PGIS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Schmerzen im Arm oder in der Schulter

Für den Endpunkt Schmerzen im Arm oder in der Schulter zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Körperfunktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonitis

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

PRO-CTCAE

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den PRO-CTCAE damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich für die beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- TNM-Stadium basierend auf IVRS (I/II vs. III)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang C dargestellt.

Der pU führt bei Endpunkten, die über die Zeit bis zum Ereignis ausgewertet wurden, die Testung auf Interaktion mittels entsprechendem Interaktionsterm im unstratifizierten Cox-Modell durch.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen außer Pneumonitis erfolgte die Testung auf Interaktion in eigener Berechnung (mittels Q-Test) basierend auf den Relativen Risiken in den entsprechenden Subgruppen.

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen für die herangezogene Operationalisierung keine Angaben zur Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Ereignis auf die Subgruppen vor. Daher ist für diesen Endpunkt eine eigene Testung auf Interaktion nicht möglich.

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie	Durvalumab		Placebo		Durvalumab vs. Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
ADRIATIC						
Morbidity						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte^b)						
Schlaflosigkeit						
Geschlecht						
männlich	k. A. ^c	5,5 [3,6; 6,5] 101 (56,7)	k. A. ^c	11,9 [7,3; 35,8] 78 (41,5)	1,52 [1,13; 2,06]	0,005
weiblich	k. A. ^c	6,4 [3,7; 12,9] 33 (38,4)	k. A. ^c	6,4 [3,6; 8,2] 36 (46,2)	0,72 [0,45; 1,16]	0,175
Gesamt					Interaktion:	0,009 ^d
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert; bei patientenberichteten Endpunkten erfolgte die Zensurierung wie folgt: falls weder Verschlechterung noch Tod eintraten, zum Zeitpunkt der letzten Erhebung bzw. zu Tag 1, falls im Studienverlauf keine Erhebungen oder kein Ausgangswert vorlagen; falls nach 2 verpassten Visiten Verschlechterung oder Tod eintrat, zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor den 2 verpassten Visiten; falls Tod ohne vorherige Verschlechterung innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Erhebung eintrat, zum Zeitpunkt des Todes. Der pU beschreibt nicht, wie bei einem Ausgangswert, der eine Verschlechterung um 10 bzw. 15 Punkte nicht zulässt, vorgegangen wurde. Es wird davon ausgegangen, dass keine Zensurierung an Tag 1 erfolgte, sondern dieselben Regeln angewandt wurden wie in anderen Fällen ohne Verschlechterung. b. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. Laut pU gingen alle randomisierten Patientinnen (86 vs. 78) und Patienten (178 vs. 188) in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pU an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensurierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich nicht exakt benennen. d. Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; Likelihood-Ratio-Test EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Morbidity (Symptomatik)

Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein

statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen für diesen Endpunkt nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Schmerzen im Arm oder in der Schulter (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13)

Für die Endpunkte Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Schmerzen im Arm oder in der Schulter (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Die Endpunkte Schlaflosigkeit und Schmerzen im Arm oder in der Schulter werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab vs. Placebo Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	55,9 vs. 33,4 Monate HR: 0,72 [0,56; 0,92]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,9 vs. 2,7 Monate HR: 1,08 [0,86; 1,35]; p = 0,530	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	14,7 vs. 16,6 Monate HR: 1,09 [0,83; 1,45]; p = 0,524	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,7 vs. 2,8 Monate HR: 0,87 [0,70; 1,09]; p = 0,261	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	4,5 vs. 7,3 Monate HR: 1,16 [0,91; 1,47]; p = 0,242	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit Geschlecht männlich	5,5 vs. 11,9 Monate HR: 1,52 [1,13; 2,06]; HR: 0,66 [0,49; 0,88] ^c ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
weiblich	6,4 vs. 6,4 Monate HR: 0,72 [0,45; 1,16]; p = 0,175	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	5,6 vs. 7,4 Monate HR: 1,11 [0,86; 1,43]; p = 0,411	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab vs. Placebo Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Verstopfung	11,9 vs. 9,3 Monate HR: 0,97 [0,75; 1,28]; p = 0,858	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	26,6 vs. 22,0 Monate HR: 0,95 [0,70; 1,29]; p = 0,738	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Husten	2,7 vs. 4,6 Monate HR: 1,14 [0,90; 1,45]; p = 0,296	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptoe	n. e. vs. n. e. HR: 1,13 [0,77; 1,67]; p = 0,527	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	1,1 vs. 1,4 Monate HR: 1,16 [0,94; 1,43]; p = 0,177	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen in der Brust	5,6 vs. 5,5 Monate HR: 0,90 [0,70; 1,15] p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	8,3 vs. 4,5 Monate HR: 0,70 [0,55; 0,89]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	4,6 vs. 2,8 Monate HR: 0,91 [0,72; 1,16]; p = 0,454	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Wunder Mund	15,6 vs. 18,5 Monate HR: 0,97 [0,74; 1,28]; p = 0,841	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	27,5 vs. 31,3 Monate HR: 0,99 [0,73; 1,33]; p = 0,930	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Periphere Neuropathie	6,5 vs. 6,5 Monate HR: 0,89 [0,69; 1,14]; p = 0,356	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab vs. Placebo Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Alopezie	18,3 vs. 22,2 Monate HR: 1,08 [0,81; 1,44]; p = 0,632	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	3,7 vs. 5,5 Monate HR: 1,09 [0,85; 1,39]; p = 0,569	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	11,0 vs. 18,3 Monate HR: 1,17 [0,88; 1,55]; p = 0,295	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	3,6 vs. 4,5 Monate HR: 1,08 [0,85; 1,38]; p = 0,498	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperfunktion	5,5 vs. 8,3 Monate HR: 1,17 [0,91; 1,49]; p = 0,228	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	4,7 vs. 3,8 Monate HR: 0,83 [0,66; 1,06]; p = 0,142	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,7 vs. 5,5 Monate HR: 0,98 [0,77; 1,24]; p = 0,880	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	8,2 vs. 7,3 Monate HR: 0,91 [0,70; 1,16]; p = 0,451	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,6 vs. 5,6 Monate HR: 1,03 [0,81; 1,31]; p = 0,792	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	29,8 % vs. 24,2 % RR: 1,23 [0,93; 1,64]; p = 0,152	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	26,3 % vs. 25,7 % RR: 1,03 [0,77; 1,37]; p = 0,898	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab vs. Placebo Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs	16,4 % vs. 10,6 % RR: 1,55 [1,00; 2,42]; p = 0,051	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	9,5 % vs. 3,0 % RR: 3,16 [1,45; 6,88]; RR: 0,32 [0,15; 0,69] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	6,1 % vs. 1,5 % RR: 4,05 [1,37; 11,94]; RR: 0,25 [0,08; 0,73] ^c ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Pneumonitis (UEs)	38,2 % vs. 30,2 % RR: 1,26 [1,00; 1,61]; p = 0,055	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schlaflosigkeit ▫ Geschlecht (männlich) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schmerzen im Arm oder in der Schulter Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte SUEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ immunvermittelte schwere UEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
BSC: Best supportive Care; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Schmerzen im Arm oder in der Schulter. Demgegenüber stehen insbesondere für schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß bei schwerwiegenden wie auch schweren immunvermittelten UEs sowie hinsichtlich Schlaflosigkeit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Männern.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radio-chemotherapie nicht progredient ist	BSC ^{b, c}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. d. In die Studie ADRIATIC wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC); Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) [online]. [Zugriff: 28.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000867-10.
4. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) [online]. 2025 [Zugriff: 28.08.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509602-29-00>.
5. AstraZeneca. Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Limited Stage Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) [online]. 2025 [Zugriff: 28.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03703297>.
6. European Medicines Agency. Imfinzi; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404873>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0070LI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf.

9. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) [online]. 2025 [Zugriff: 29.09.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>.
11. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) [online]. 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>.
12. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 - 14. Ausgabe [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
13. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2017; 23: 334-339.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
16. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch]((small cell OR SCLC OR oat) AND limited) AND AREA[InterventionSearch](Durvalumab OR MEDI-4736)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((small cell*) OR SCLC OR oat*) AND limited AND (durvalumab* OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
durvalumab, MEDI-4736, MEDI4736 [Contain any of these terms]; lung [contain all of these terms]
durvalumab, MEDI-4736, MEDI4736[Contain any of these terms]; sclc [contain all of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ADRIATIC

I Anhang B.1 Mortalität

Gesamtüberleben

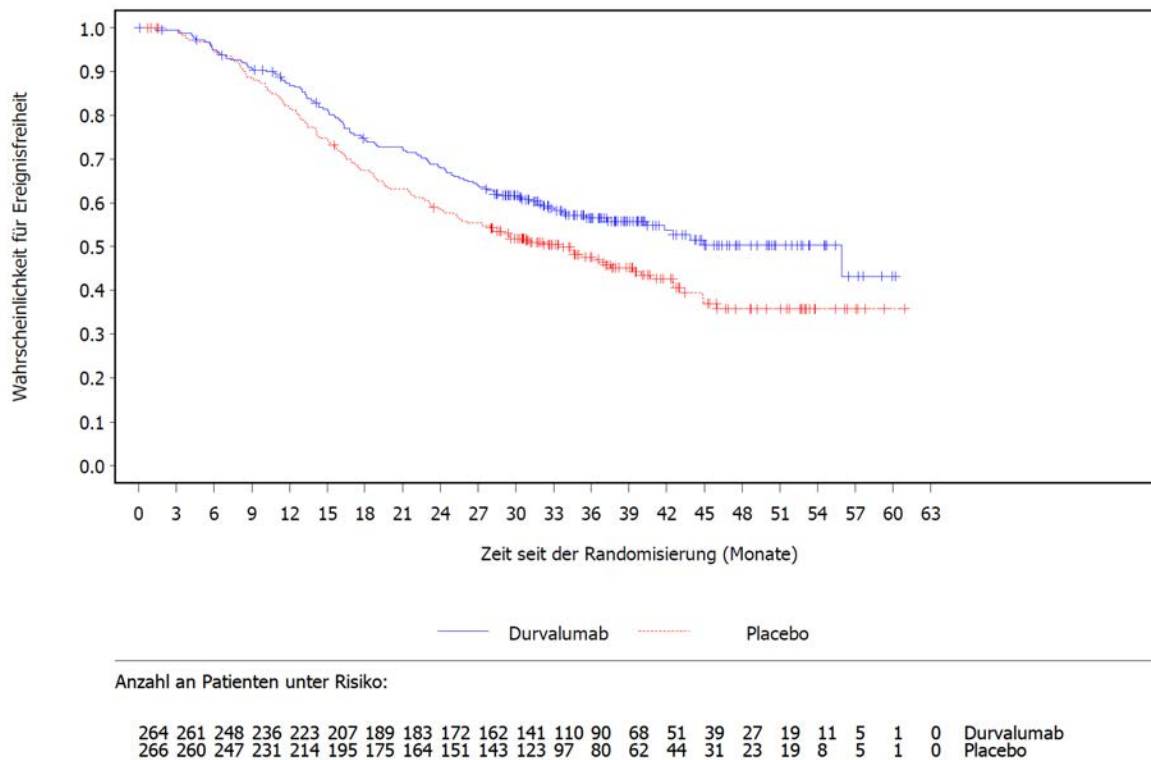


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ADRIATIC

I Anhang B.2 Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

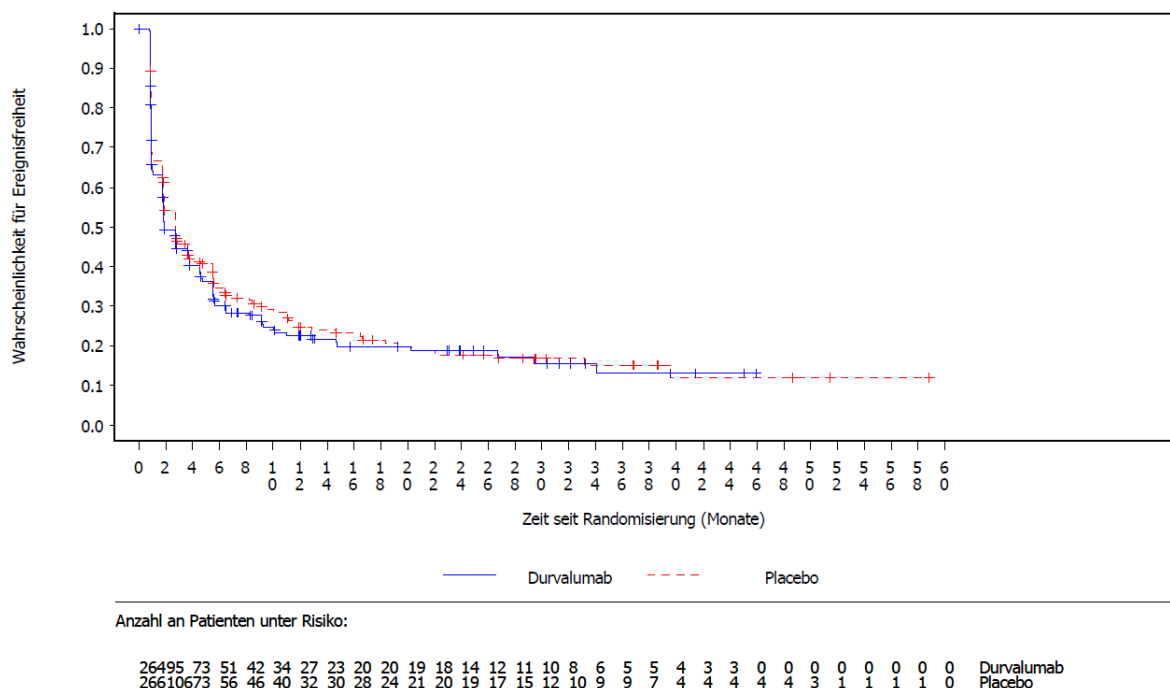


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

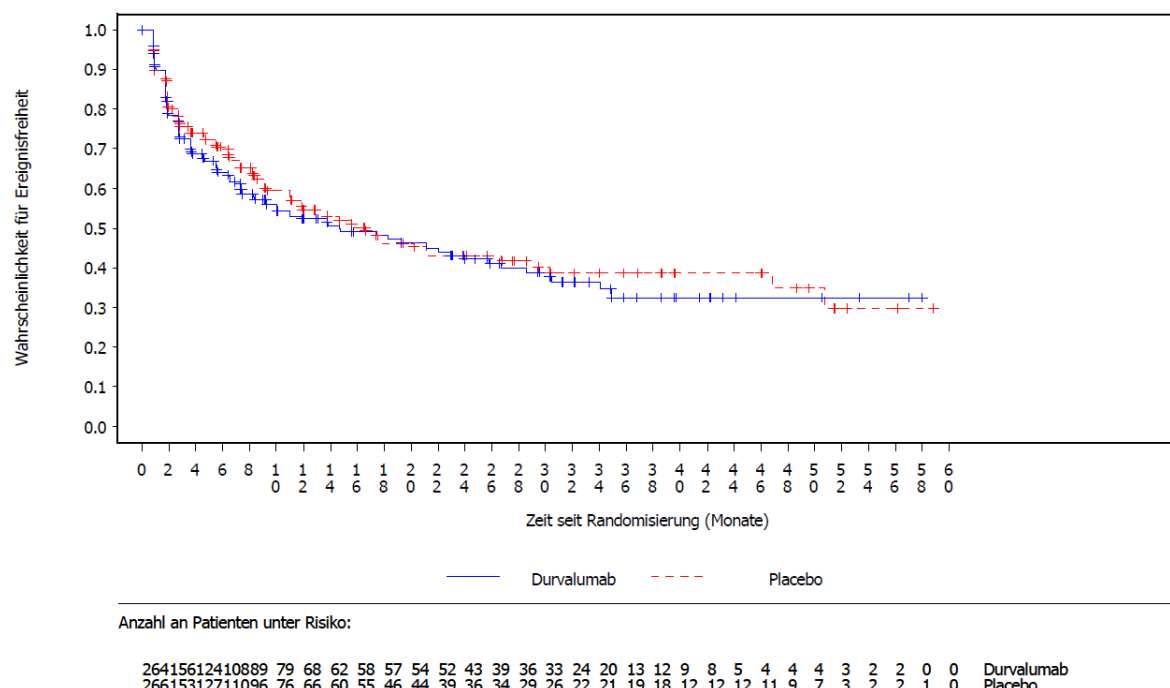
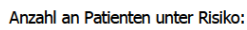


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



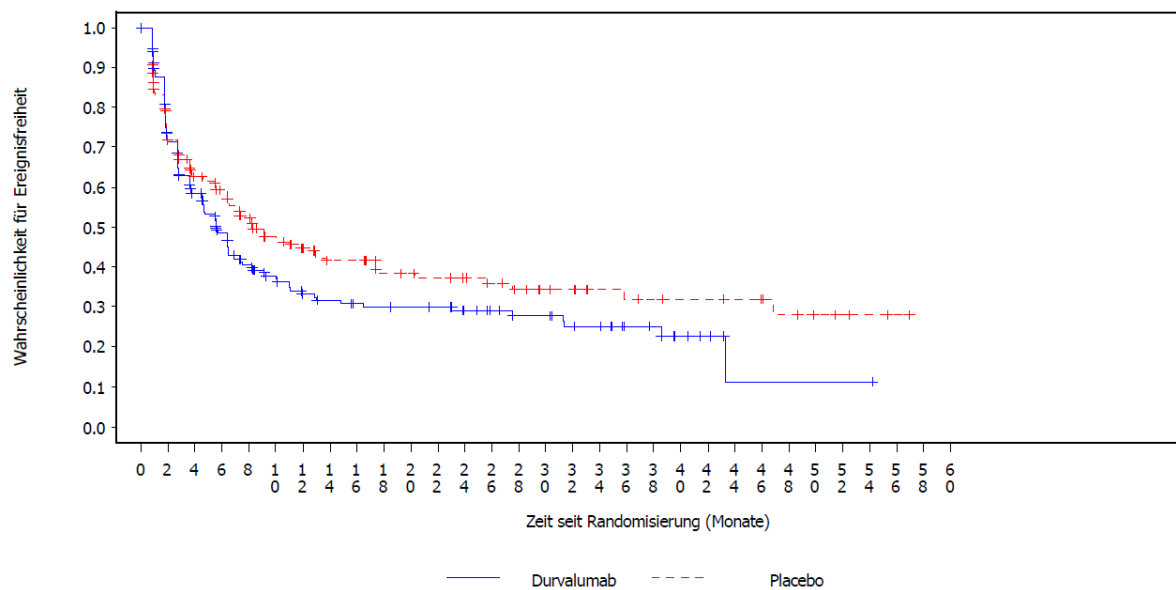
26412591	73	55	43	37	37	37	34	31	31	25	21	21	19	13	11	6	4	4	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	Durvalumab	
26610784	72	56	43	33	29	27	21	20	18	17	15	12	10	8	7	7	7	6	6	6	5	4	3	0	0	0	0	0	0	Placebo

The plot displays the Kaplan-Meier survival curves for the Durvalumab and Placebo groups. The Durvalumab group (solid blue line) starts at a probability of 1.0 and decreases to approximately 0.25 by 60 months. The Placebo group (dashed red line) also starts at 1.0 but decreases more rapidly, reaching approximately 0.1 by 52 months. The legend indicates that the solid blue line represents the Durvalumab group and the dashed red line represents the Placebo group.

Anzahl an Patienten unter Risiko:

26412692	72	61	53	43	40	35	35	33	31	26	24	24	22	18	15	9	8	5	4	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Durvalumab
26613210184	69	69	55	44	39	39	32	30	26	24	24	21	18	15	12	10	8	5	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0	Placebo

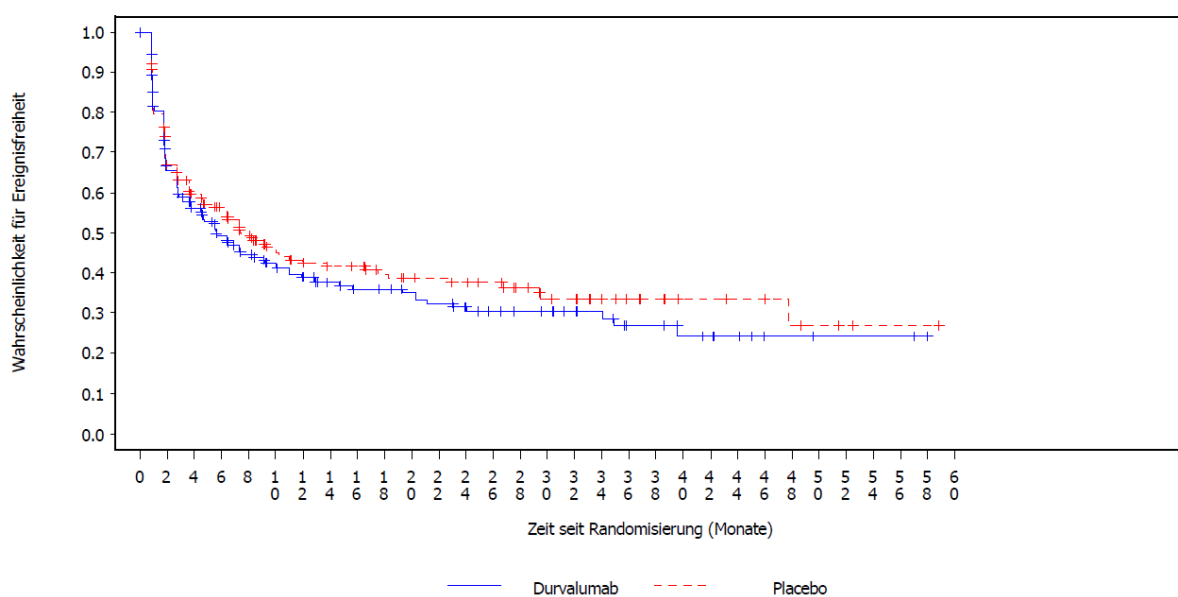
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26414110480	62	51	42	39	36	35	34	33	28	25	22	22	18	17	11	10	6	4	1	1	1	1	1	0	0	0	Durvalumab
26613611310384	68	58	46	46	35	34	31	29	26	23	20	19	14	13	12	11	11	10	9	7	5	3	2	1	0	0	Placebo

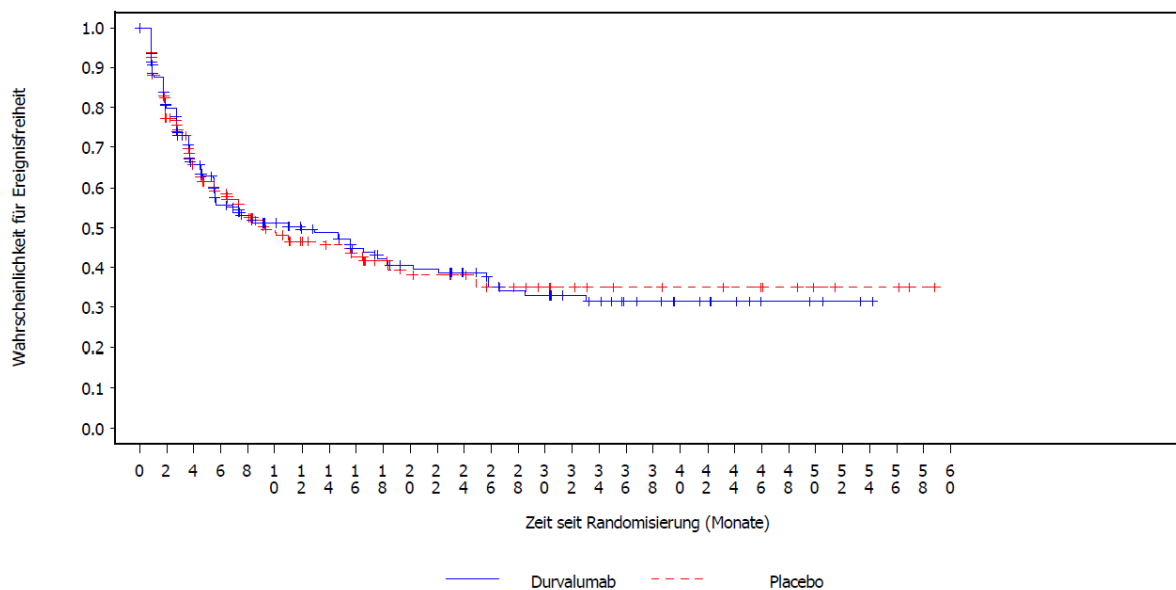
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26412710284	70	62	54	48	44	43	39	36	30	27	25	24	21	18	12	12	9	8	6	3	3	2	2	2	2	0	0	Durvalumab
26613110793	73	58	51	48	47	41	37	36	34	32	27	22	20	16	13	11	7	7	6	5	4	3	2	1	1	1	0	Placebo

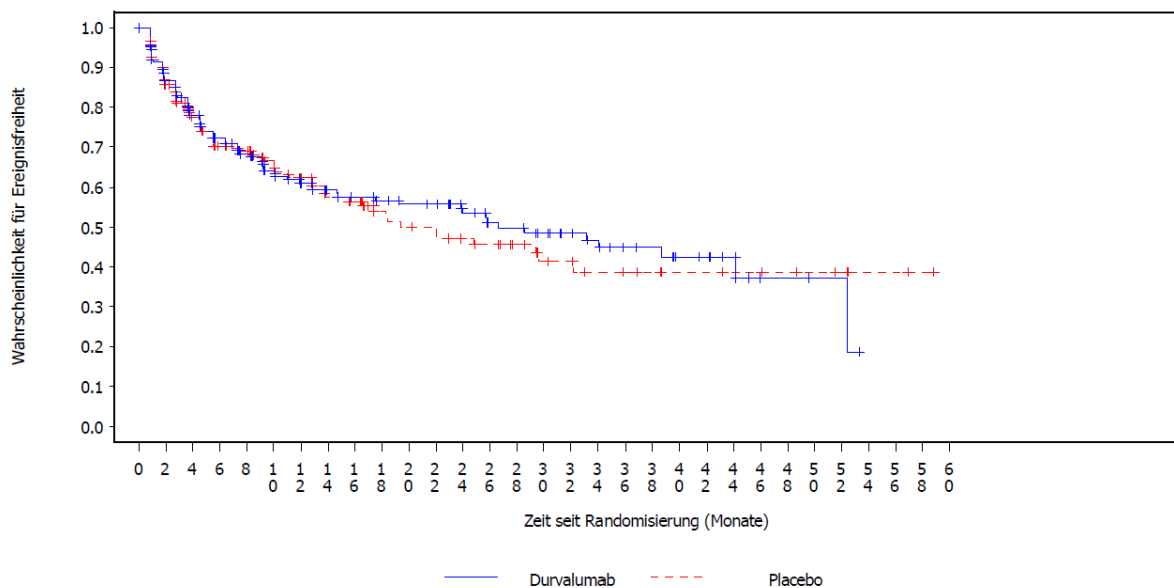
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26415511590	78	71	64	62	54	49	44	43	36	31	29	28	22	20	15	14	11	10	8	5	5	4	3	1	0	0	0	Durvalumab
26614511394	78	65	55	49	44	37	30	28	26	22	20	18	14	12	11	11	10	10	9	8	7	5	4	4	4	1	0	Placebo

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26416813811799	86	74	67	63	59	56	55	47	40	39	35	30	26	19	18	14	13	9	3	3	2	2	0	0	0	0	Durvalumab
26616313110896	80	68	56	53	41	38	35	31	29	24	19	17	13	12	11	8	8	7	7	6	5	4	2	2	1	0	Placebo

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13)

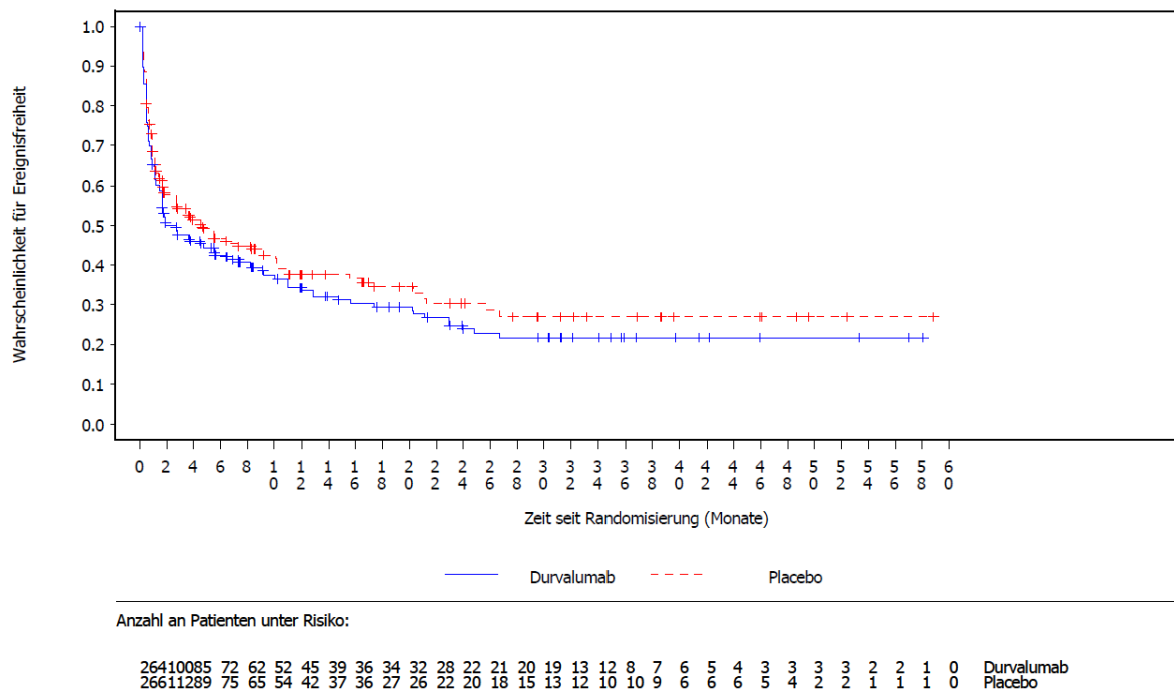


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

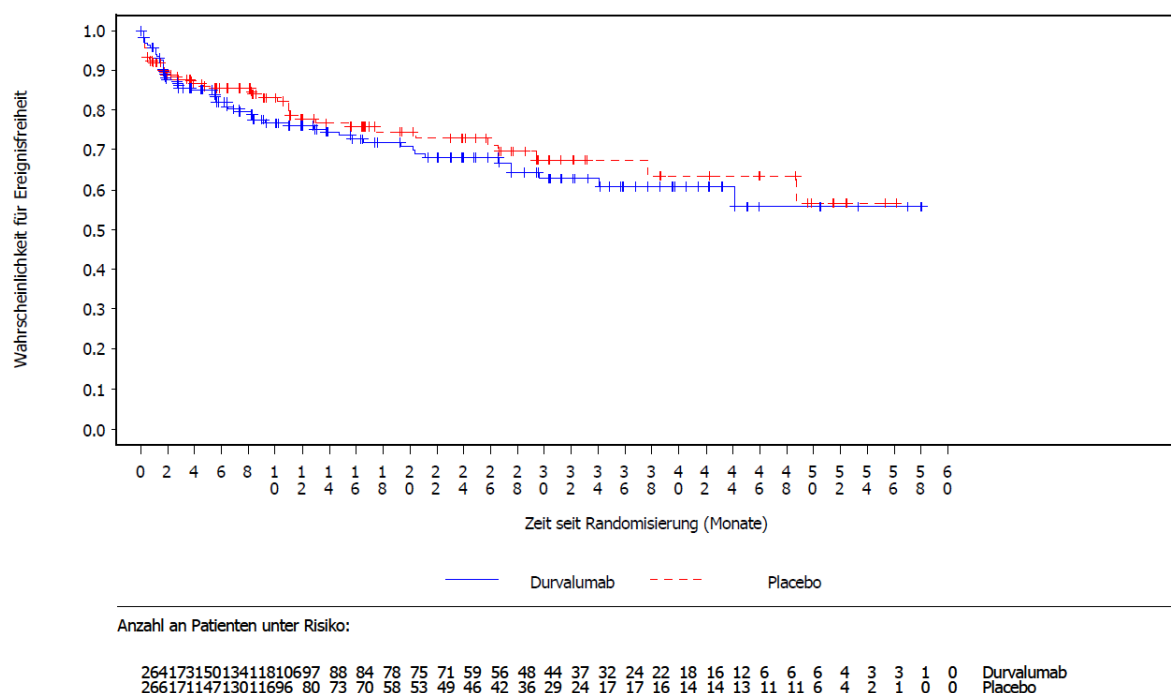
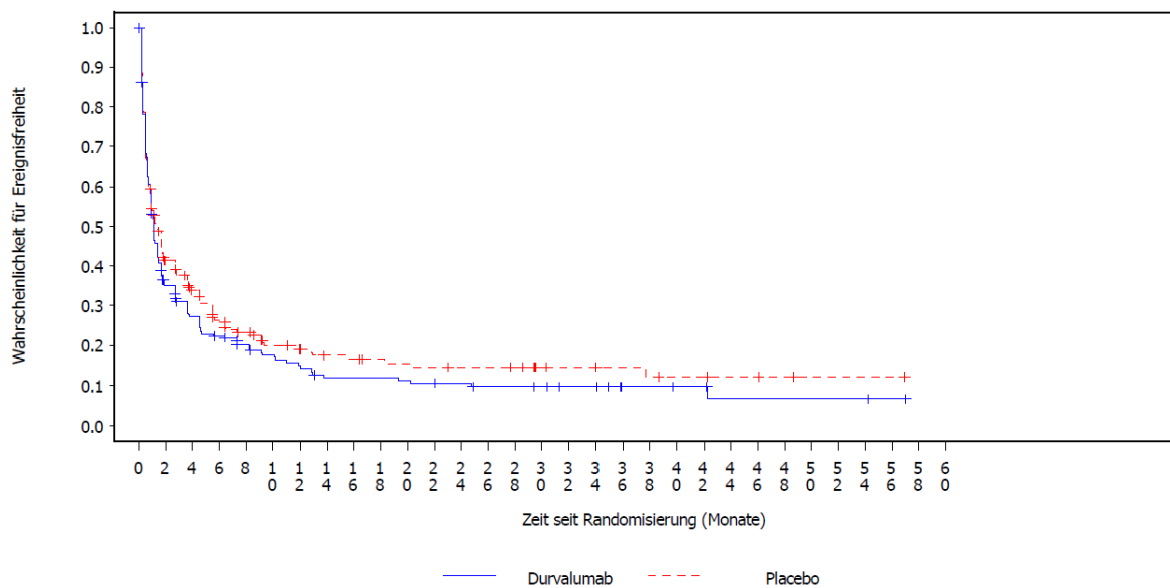


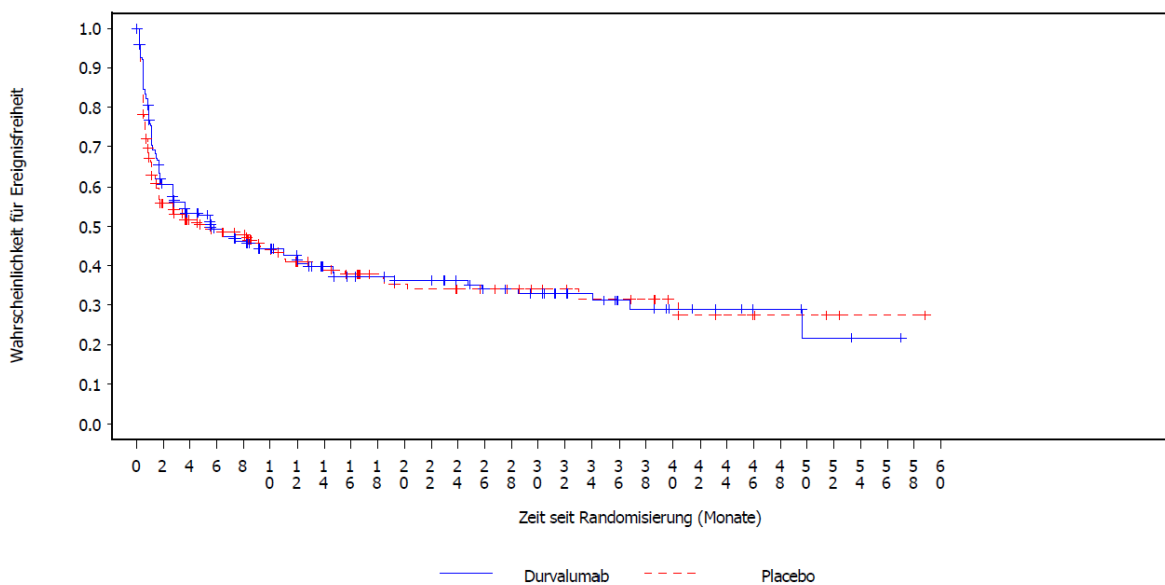
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämoptoe in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26470	51	41	33	28	24	18	18	18	17	16	15	13	13	12	9	9	5	5	4	4	2	2	2	2	2	1	1	0	0	Durvalumab
26681	60	44	36	27	24	20	19	17	16	15	14	14	13	9	7	7	6	5	4	4	3	2	2	1	1	1	1	0	0	Placebo

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26412197	81	72	64	55	47	42	41	38	38	34	30	28	26	22	20	14	13	9	8	7	5	5	3	3	1	1	0	0	Durvalumab	
26610789	79	70	56	46	39	36	31	27	26	24	23	20	18	16	12	12	11	8	6	5	4	3	3	2	1	1	1	0	0	Placebo

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Brust in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

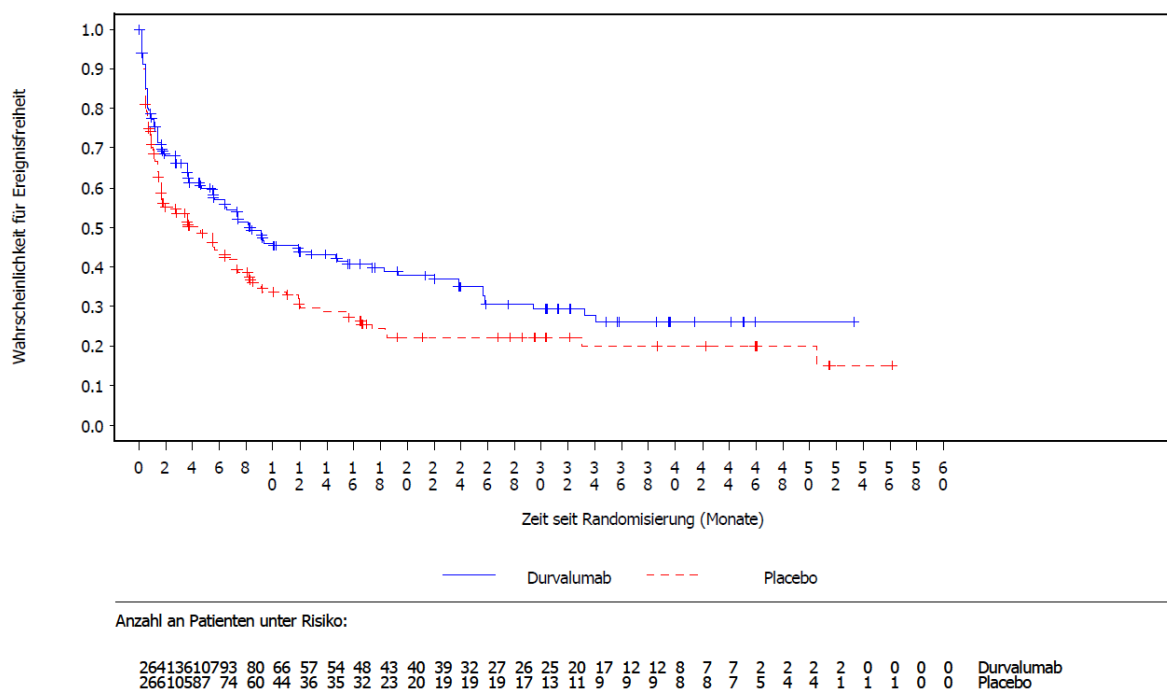


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen im Arm oder in der Schulter in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

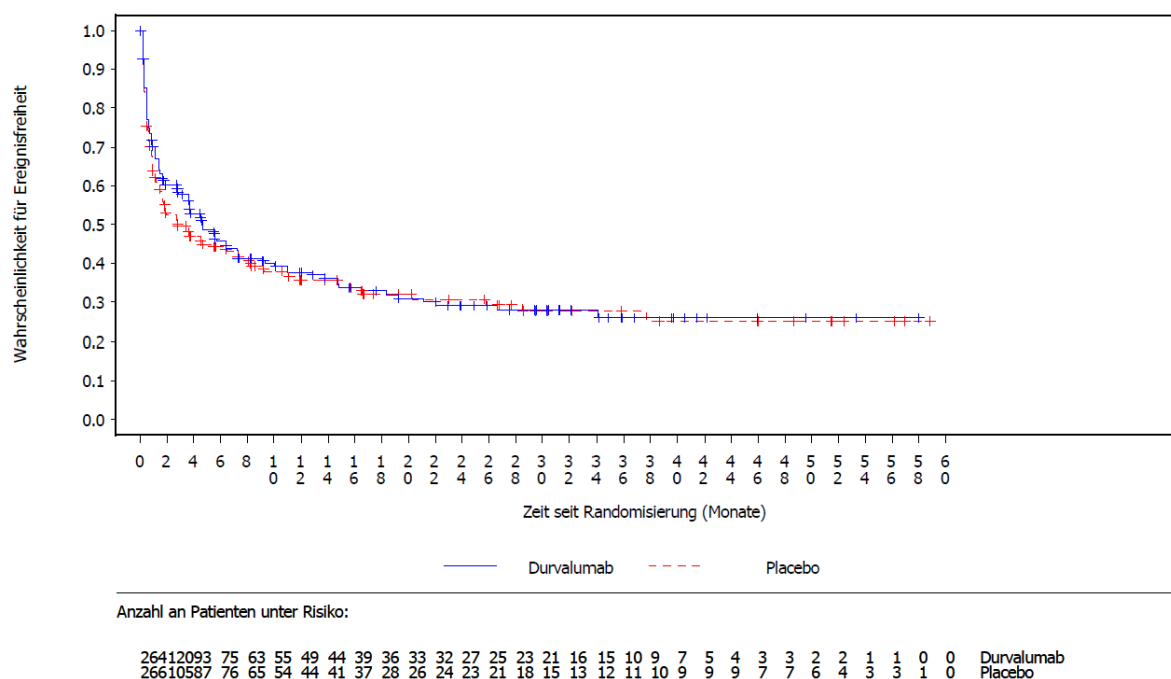
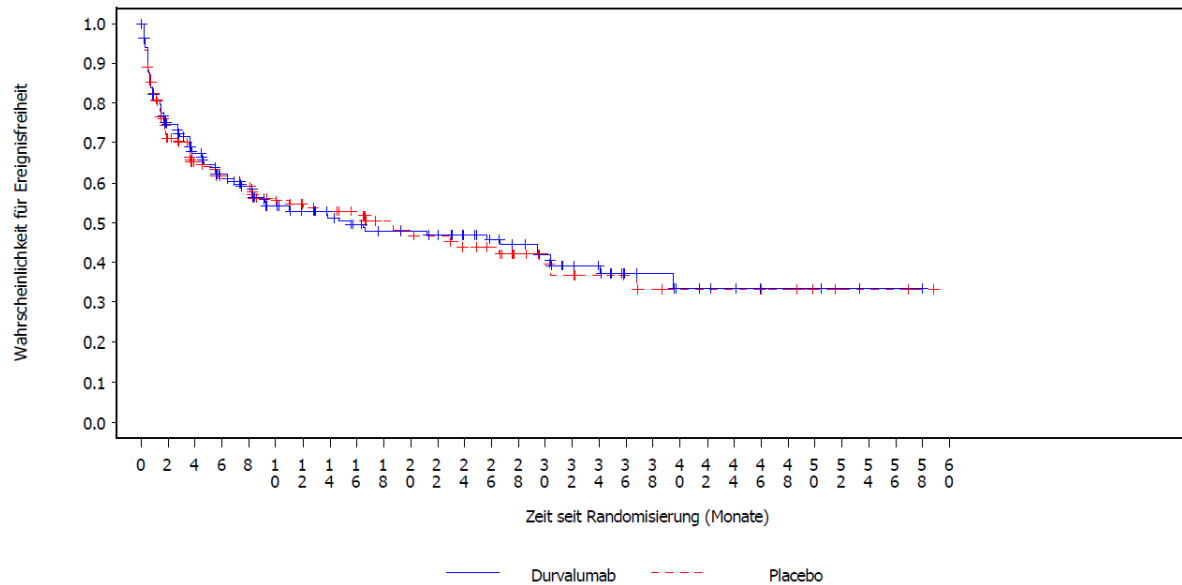


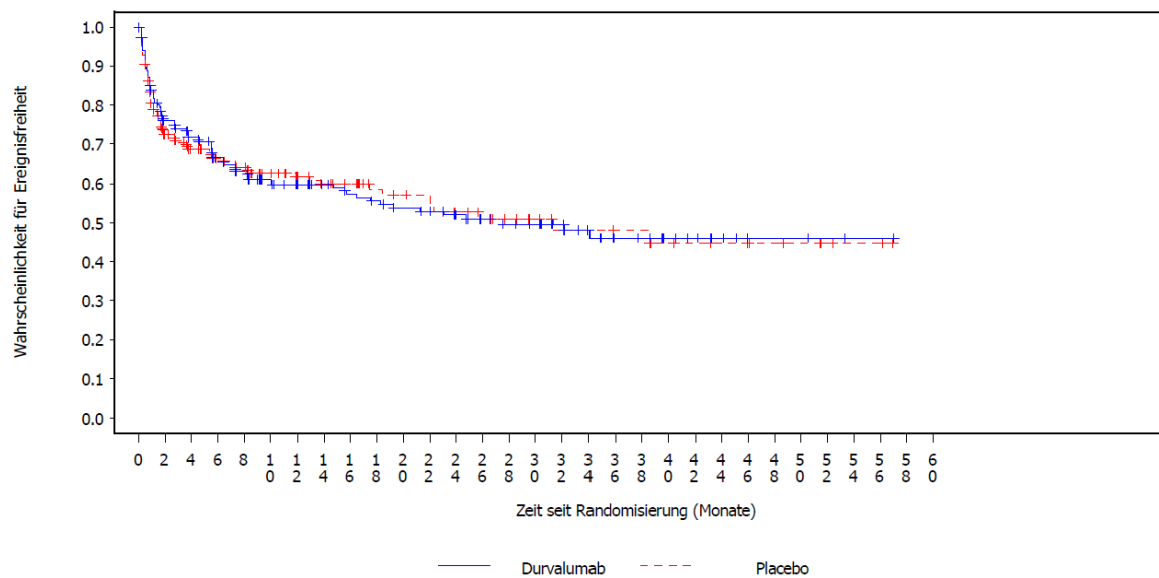
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen an anderen Stellen des Körpers in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

264151121110189	75	69	63	58	54	52	50	42	38	35	31	24	20	11	10	7	6	5	3	3	3	2	1	1	0	0	Durvalumab
26613911499	86	70	59	52	49	39	35	33	29	27	21	17	13	11	10	8	7	7	5	3	3	2	2	2	1	0	Placebo

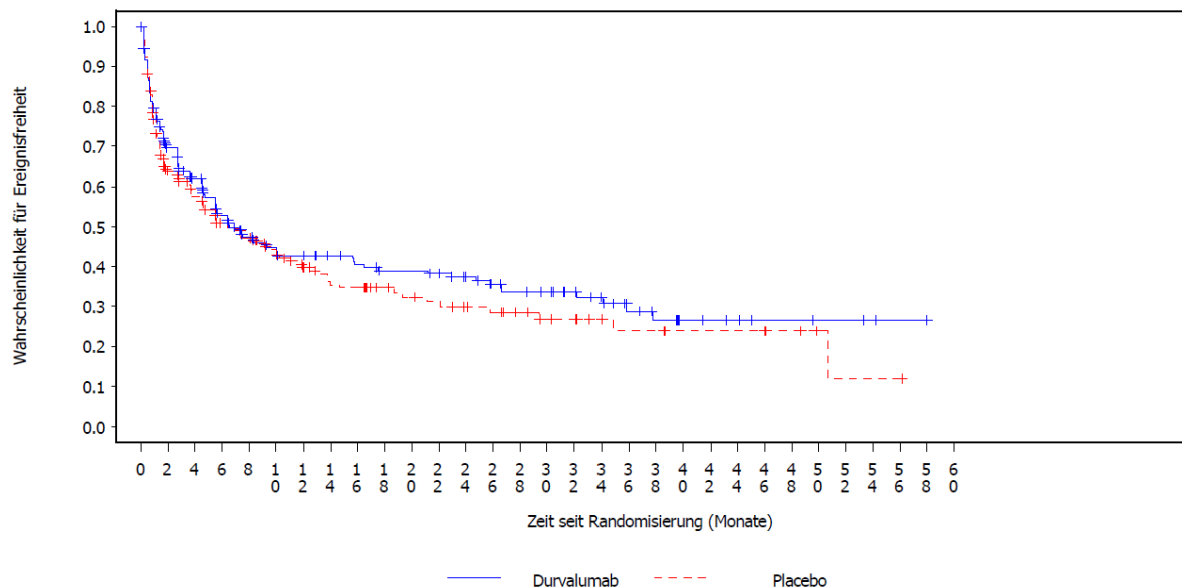
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Wunder Mund in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26414812911110189	80	73	68	64	60	58	48	43	40	38	32	25	18	17	13	11	8	3	3	3	2	1	1	0	0	Durvalumab	
26614111510087	75	67	58	55	43	40	38	32	29	25	21	17	15	14	14	10	9	8	7	6	5	3	2	2	0	0	Placebo

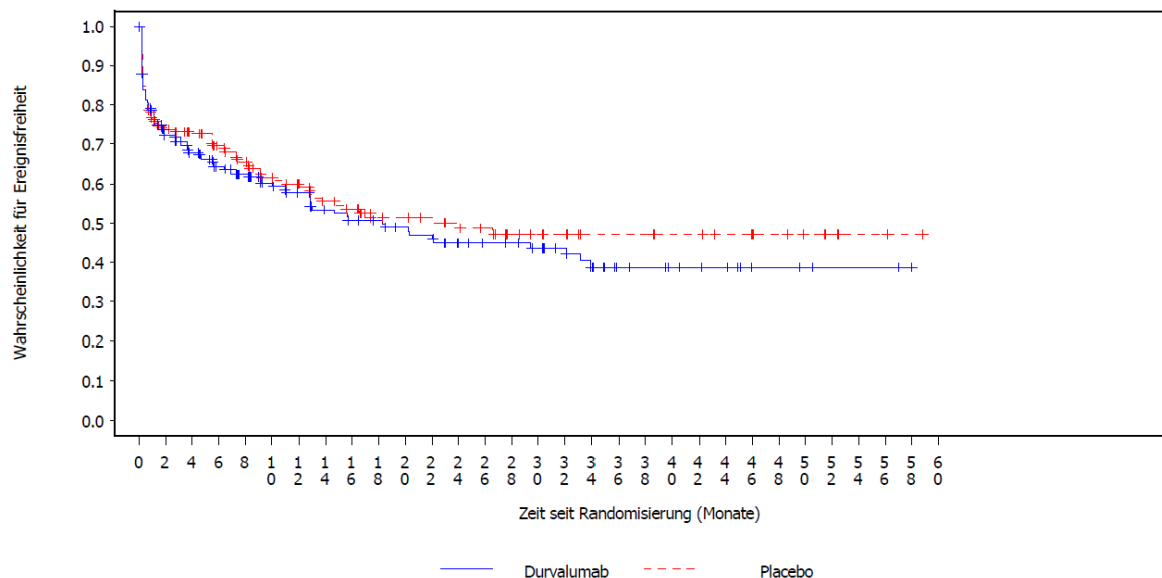
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26413811290	75	68	63	59	55	51	51	49	43	38	34	32	27	21	15	12	8	7	6	4	4	3	2	1	0	0	Durvalumab
26612510685	75	61	50	41	40	31	28	26	23	21	17	14	13	10	8	8	6	6	6	5	4	2	1	1	0	0	Placebo

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Periphere Neuropathie in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26413911510088	77	69	60	56	54	50	48	39	36	35	32	28	23	13	12	10	9	8	4	4	3	2	2	2	0	0	Durvalumab
26614112310590	77	69	58	54	44	43	39	35	33	27	24	21	16	16	16	14	14	12	10	9	6	4	2	2	1	0	Placebo

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

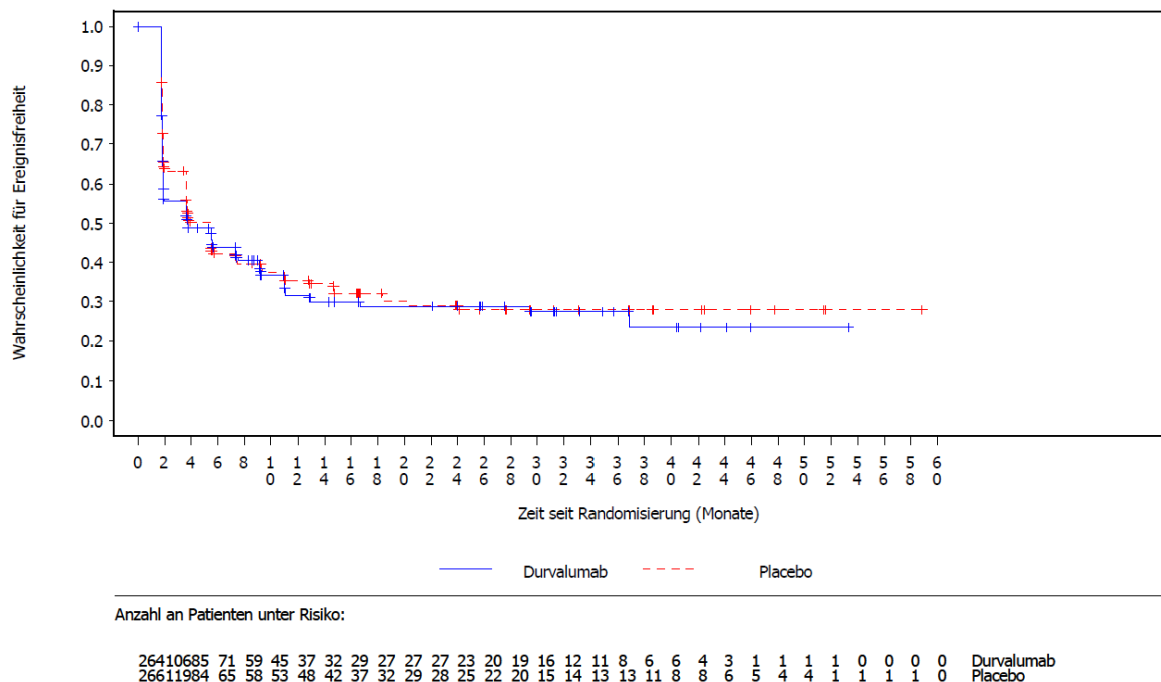


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik in der Studie ADRIATIC (PGIS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS)

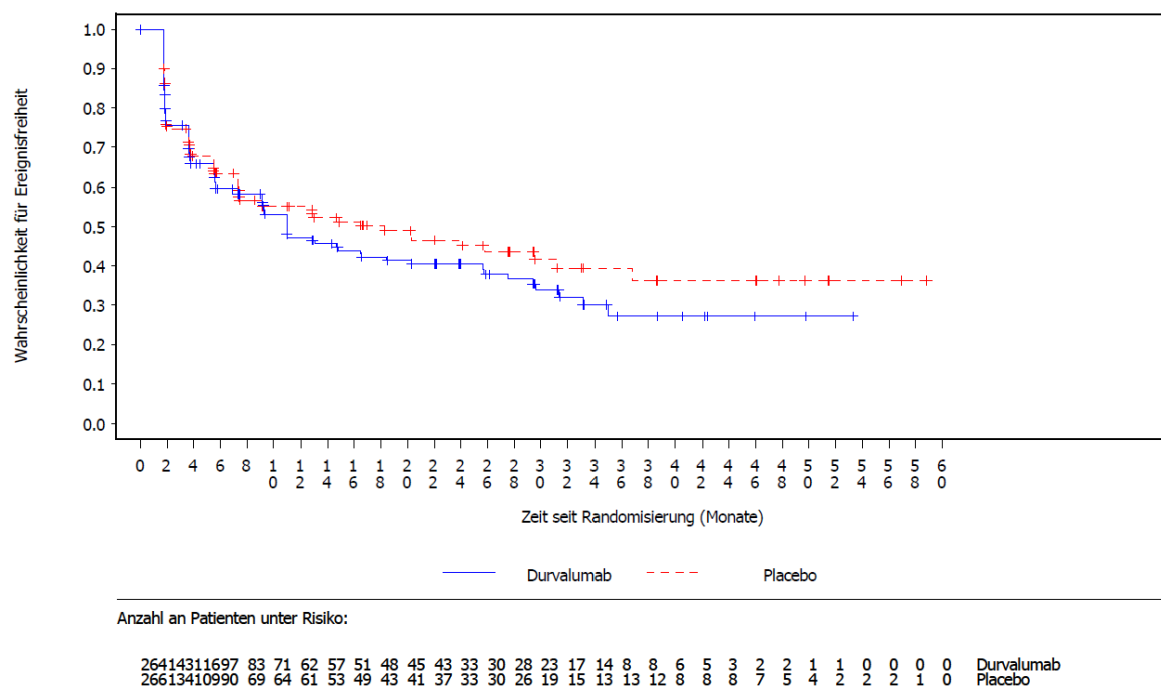


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand in der Studie ADRIATIC (EQ-5D-5L VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

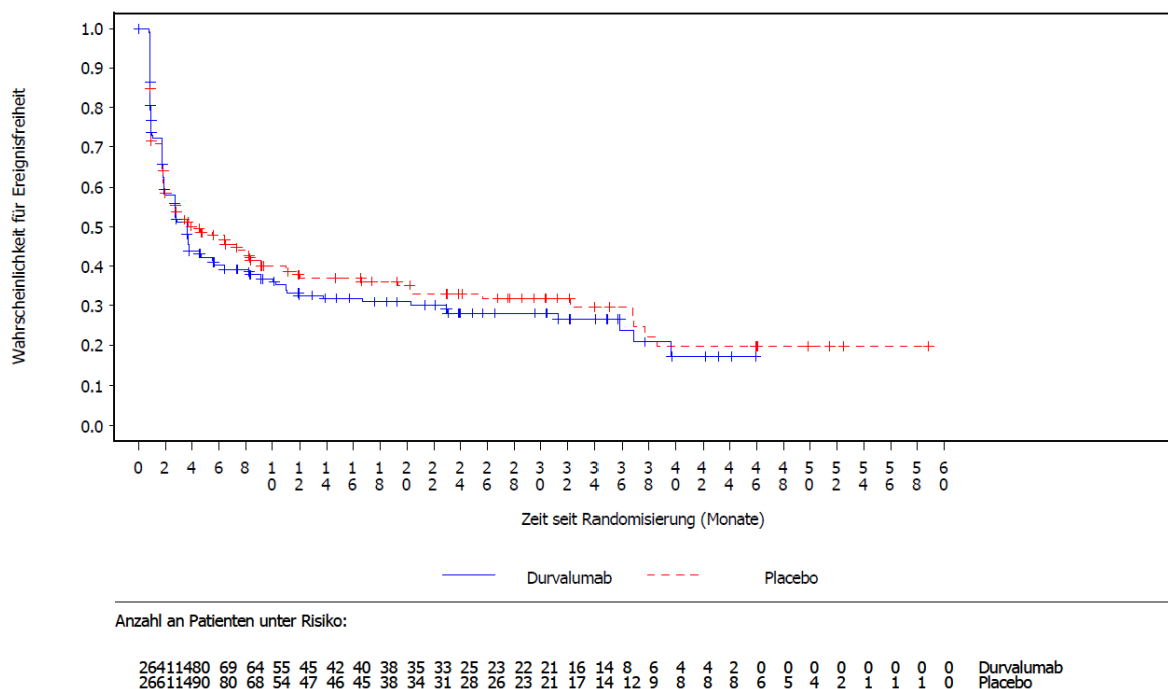


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

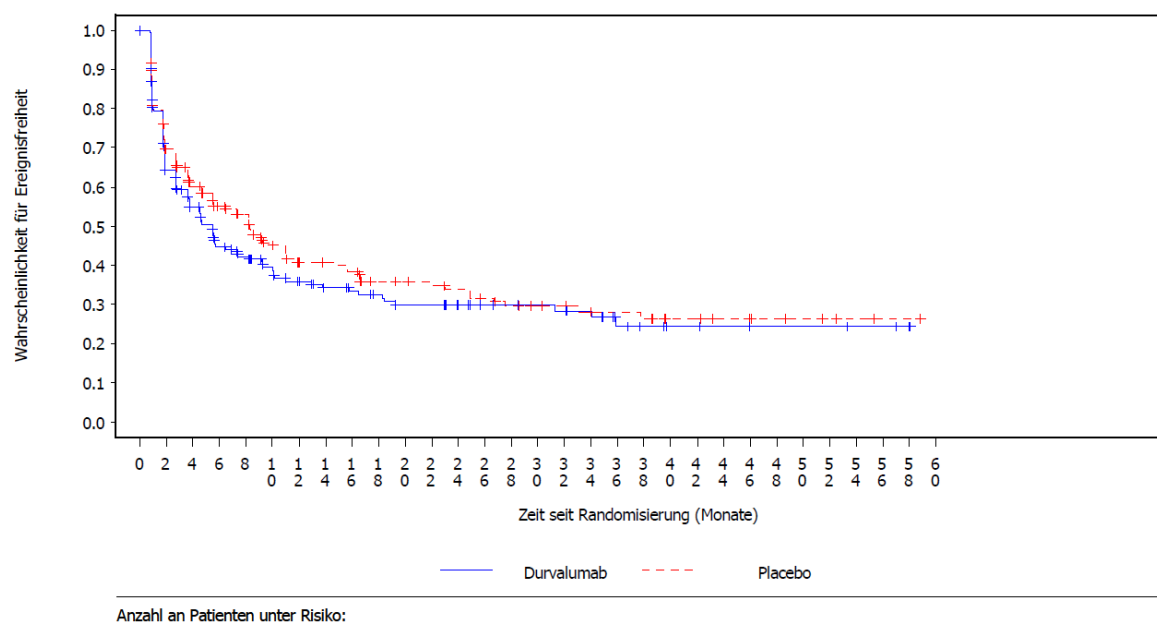


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperfunktion in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

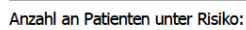


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

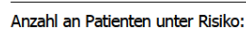
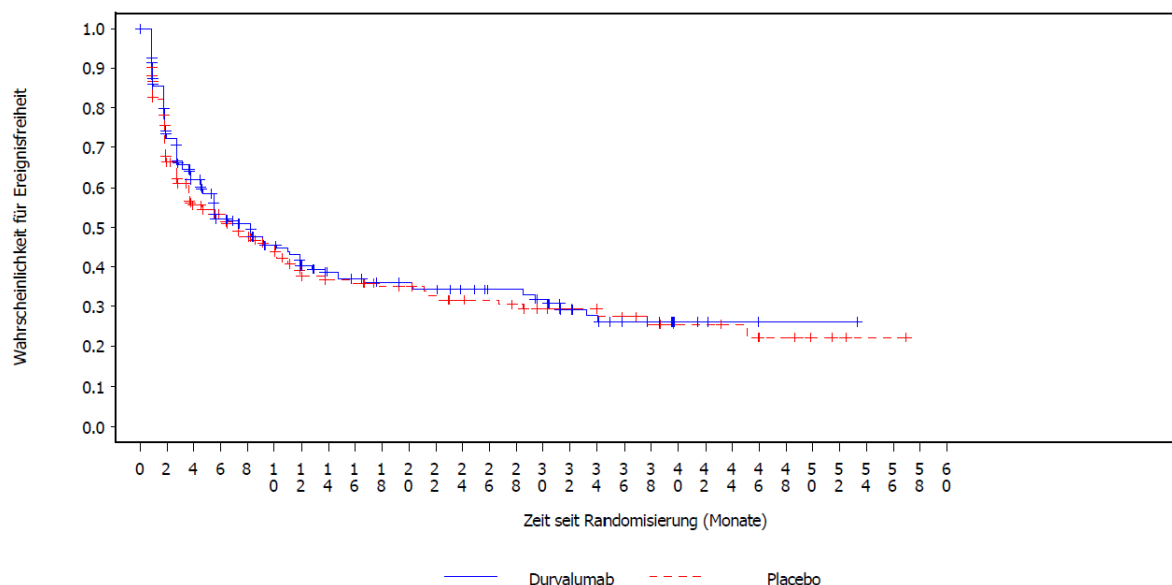


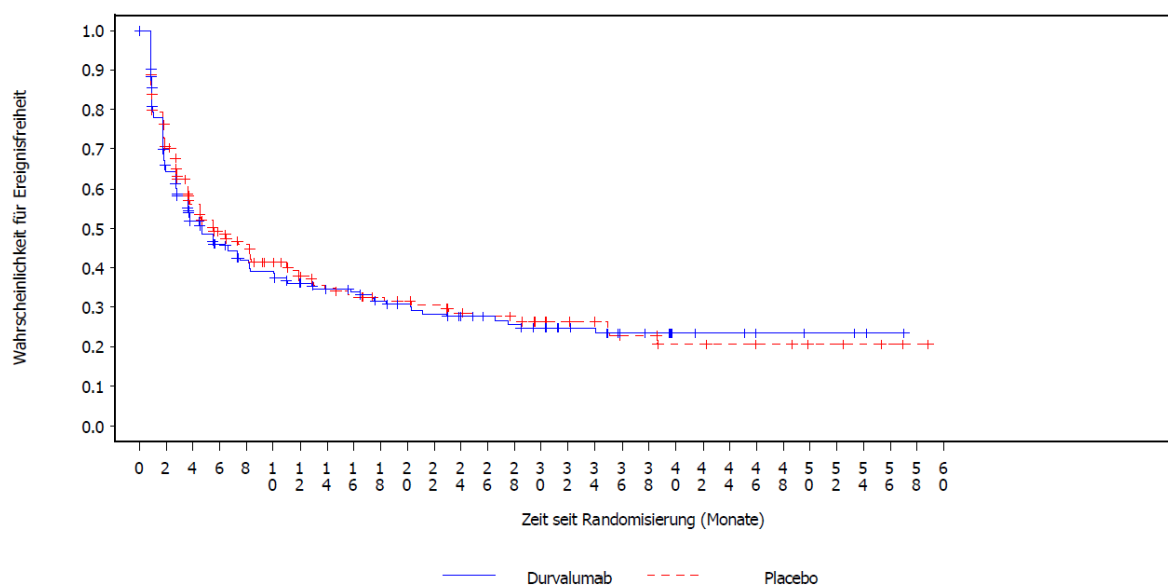
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

26414411287	76	64	52	46	43	40	39	37	33	30	30	26	20	17	11	9	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	Durvalumab
26612798	86	71	61	46	43	42	36	34	31	28	27	25	21	18	17	14	12	9	9	5	5	3	2	1	1	0	0	Placebo

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

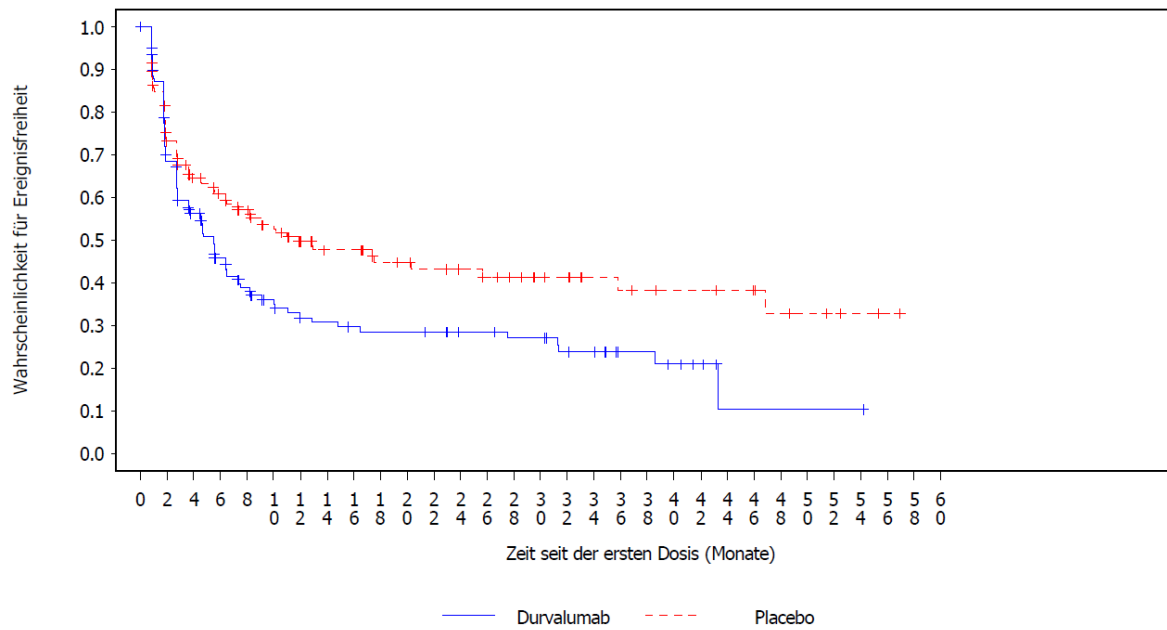


Anzahl an Patienten unter Risiko:

26412694	78	65	61	52	48	46	41	38	35	31	29	27	24	20	19	14	12	7	6	6	4	4	3	3	2	1	0	0	Durvalumab
26613610083	72	61	51	45	41	37	34	32	28	25	24	20	17	16	12	12	8	8	7	6	4	4	3	3	2	1	0	0	Placebo

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

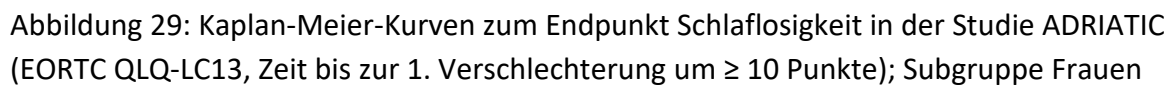
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen der Studie ADRIATIC



Anzahl an Patienten unter Risiko:

1799	73	54	43	35	29	28	26	25	25	24	21	21	19	19	15	14	8	8	6	4	1	1	1	1	1	0	0	0	Durvalumab	
1881	587	79	68	59	49	39	39	31	30	27	25	23	21	18	17	13	12	11	10	10	9	8	6	5	3	2	1	0	0	Placebo

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie ADRIATIC (EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Männer



I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate UEs	247 (94,3)	234 (88,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (34,0)	84 (31,7)
Asthenie	26 (9,9)	20 (7,5)
Ermüdung	32 (12,2)	34 (12,8)
Fieber	11 (4,2)	13 (4,9)
Augenerkrankungen	14 (5,3)	9 (3,4)
Endokrine Erkrankungen	65 (24,8)	15 (5,7)
Hyperthyreose	27 (10,3)	4 (1,5)
Hypothyreose	42 (16,0)	10 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	122 (46,6)	87 (32,8)
Dyspnoe	25 (9,5)	18 (6,8)
Husten	40 (15,3)	32 (12,1)
Husten mit Auswurf	12 (4,6)	8 (3,0)
Pneumonitis	28 (10,7)	16 (6,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	81 (30,9)	60 (22,6)
Ausschlag	28 (10,7)	16 (6,0)
Pruritus	34 (13,0)	19 (7,2)
Trockene Haut	8 (3,1)	11 (4,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (6,1)	16 (6,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (11,5)	24 (9,1)
Anämie	23 (8,8)	16 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	111 (42,4)	101 (38,1)
Diarrhö	29 (11,1)	22 (8,3)
Erbrechen	12 (4,6)	18 (6,8)
Obstipation	27 (10,3)	26 (9,8)
Übelkeit	33 (12,6)	29 (10,9)
Erkrankungen des Nervensystems	77 (29,4)	76 (28,7)
Kopfschmerzen	24 (9,2)	35 (13,2)
Schwindelgefühl	32 (12,2)	20 (7,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (5,3)	15 (5,7)
Gefäßerkrankungen	19 (7,3)	17 (6,4)
Herzerkrankungen	32 (12,2)	14 (5,3)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (37,8)	87 (32,8)
COVID-19	18 (6,9)	17 (6,4)
Harnwegsinfektion	10 (3,8)	7 (2,6)
Infektion der oberen Atemwege	8 (3,1)	14 (5,3)
Pneumonie	29 (11,1)	20 (7,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (5,0)	9 (3,4)
Psychiatrische Erkrankungen	31 (11,8)	27 (10,2)
Schlaflosigkeit	16 (6,1)	13 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	73 (27,9)	87 (32,8)
Arthralgie	18 (6,9)	29 (10,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	4 (1,5)	10 (3,8)
Myalgie	11 (4,2)	10 (3,8)
Rückenschmerzen	17 (6,5)	20 (7,5)
Schmerz in einer Extremität	12 (4,6)	13 (4,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	88 (33,6)	66 (24,9)
Appetit vermindert	44 (16,8)	34 (12,8)
Hyperglykämie	11 (4,2)	10 (3,8)
Hyponatriämie	11 (4,2)	9 (3,4)
Untersuchungen	73 (27,9)	56 (21,1)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (5,7)	13 (4,9)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (3,8)	8 (3,0)
Bilirubin im Blut erhöht	6 (2,3)	10 (3,8)
Gewicht erniedrigt	19 (7,3)	11 (4,2)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (3,8)	5 (1,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	18 (6,9)	11 (4,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (4,2)	6 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	78 (29,8)	80 (30,2)
Strahlenbedingte Pneumonitis	60 (22,9)	62 (23,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT-: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC-: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate SUEs	78 (29,8)	64 (24,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (9,2)	15 (5,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (7,6)	19 (7,2)
Pneumonie	12 (4,6)	10 (3,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (6,5)	13 (4,9)
Strahlenbedingte Pneumonitis	13 (5,0)	7 (2,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT-: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC-: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate schwere UEs	69 (26,3)	68 (25,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (5,3)	12 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,8)	4 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (5,7)	20 (7,5)
Pneumonie	9 (3,4)	11 (4,2)
Untersuchungen	10 (3,8)	6 (2,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Der pU operationalisiert schwere UEs in Modul 4 A als CTCAE-Grad ≥ 3. Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen wird deutlich, dass diese als CTCAE-Grad 3 oder 4 operationalisiert sind. b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT-: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC-: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	43 (16,4)	28 (10,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (5,3)	3 (1,1)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	4 (1,5)	0 (0)
Pneumonitis	8 (3,1)	3 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,8)	3 (1,1)
Diarrhö	2 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	3 (1,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,8)	4 (1,5)
Herzerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,5)	4 (1,5)
Pneumonie	3 (1,1)	2 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,8)	5 (1,9)
Strahlenbedingte Pneumonitis	10 (3,8)	5 (1,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT-: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC-: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Ergebnisse zu immunvermittelten Nebenwirkungen

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	134 (51,1)	73 (27,5)
Andere seltene/verschiedene	3 (1,1)	2 (0,8)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,4)	0 (0)
Immunthrombozytopenie	0 (0)	1 (0,4)
Perikarditis	1 (0,4)	1 (0,4)
Vitiligo	1 (0,4)	0 (0)
Dermatitis/ Hautausschlag	42 (16,0)	29 (10,9)
Dermatitis	5 (1,9)	6 (2,3)
Ekzem	4 (1,5)	3 (1,1)
Psoriasis	0 (0)	2 (0,8)
Seborrhoische Dermatitis	1 (0,4)	0 (0)
Ausschlag	28 (10,7)	16 (6,0)
Ausschlag makulo-papuloes	4 (1,5)	3 (1,1)
Ausschlag papuloes	1 (0,4)	0 (0)
Ausschlag mit Juckreiz	2 (0,8)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,4)	0 (0)
Durchfall/Colitis	29 (11,1)	24 (9,1)
Kolitis	0 (0)	2 (0,8)
Immunvermittelte Enterokolitis	0 (0)	1 (0,4)
Diarrhoe	29 (11,1)	22 (8,3)
Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	1 (0,4)	1 (0,4)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Ereignisse der Nieren	1 (0,4)	0 (0)
Nephritis	1 (0,4)	0 (0)
Hepatische Ereignisse	4 (1,5)	3 (1,1)
Hepatitis	2 (0,8)	3 (1,1)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,8)	0 (0)
Hyperthyreose Ereignisse	27 (10,3)	4 (1,5)
Hyperthyroidismus	27 (10,3)	4 (1,5)
Hypophysitis	2 (0,8)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0)
Hypopituitarismus	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Kategorie ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
Hypothyreose Ereignisse	42 (16,0)	10 (3,8)
Hypothyreose	42 (16,0)	10 (3,8)
Myokarditis	1 (0,4)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (1,1)	0 (0)
Pneumonitis	43 (16,4)	17 (6,4)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	8 (3,1)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	7 (2,7)	1 (0,4)
Pneumonitis	28 (10,7)	16 (6,0)
Thyreoiditis	3 (1,1)	0 (0)
Thyroiditis	2 (0,8)	0 (0)
Thyreoiditis subakut	1 (0,4)	0 (0)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten MedDRA PT-Sammlung. b. MedDRA-Version 26.1 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelte SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie Kategorie ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	25 (9,5)	8 (3,0)
Andere seltene/verschiedene	1 (0,4)	0 (0,0)
Durchfall/Colitis	2 (0,8)	1 (0,4)
Hepatische Ereignisse	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Myokarditis	1 (0,4)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	18 (6,9)	6 (2,3)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten MedDRA PT-Sammlung. b. MedDRA-Version 26.1 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Kategorien immunvermittelte schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Placebo

Studie Kategorie ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 262	Placebo N = 265
ADRIATIC		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs	16 (6,1)	4 (1,5)
Andere seltene/verschiedene	0 (0)	1 (0,4)
Immunthrombozytopenie	0 (0)	1 (0,4)
Dermatitis/ Hautausschlag	1 (0,4)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,4)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,4)	0 (0)
Durchfall/Colitis	5 (1,9)	0 (0)
Diarrhoe	5 (1,9)	0 (0)
Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	1 (0,4)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,4)	0 (0)
Hepatische Ereignisse	1 (0,4)	1 (0,4)
Hepatitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0)
Hypopituitarismus	1 (0,4)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	6 (2,3)	2 (0,8)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,8)	0 (0)
Pneumonitis	4 (1,5)	2 (0,8)
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten MedDRA PT-Sammlung. b. MedDRA-Version 26.1 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben wird.

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 Patient:innen (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von Pneumonitis und Strahlenpneumonitis sowie immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Ausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Patient:innen sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Bei Patient:innen 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 Patient:innen 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 Cortikosteroiden, ausgenommen systemische Cortikosteroide 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.17
II 4 Literatur	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LS-SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach ist Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC) angezeigt, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Der pU geht dabei für das vorliegende Anwendungsgebiet davon aus, dass sich Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC im Krankheitsstadium I bis III gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass obwohl bei Patientinnen und Patienten mit SCLC im frühen bzw. lokal fortgeschrittenen Stadium (I bis III) prinzipiell ein kurativer Anspruch besteht, die Prognose mit den derzeit bestehenden Therapieoptionen unbefriedigend ist. Eine Erweiterung dieser Optionen in Verbindung mit einer Verbesserung des Überlebens unter Wahrung der Lebensqualität sei dringend erforderlich.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Inzidenz Lungenkarzinom 2025	–	57 880
2	Patientinnen und Patienten mit SCLC	17,20–18,27	9955–10 577
3	Patientinnen und Patienten im Stadium I bis III	24,30–29,27	2419–3096
4	Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten	52,70–76,20	1275–2359
5	Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie abschließen	85,10–85,59	1085–2019
6	Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Chemotherapie	80,75–92,40	876–1865
7	Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht progredient ist	76,32–98,81	669–1843
8	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,88	588–1620
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2025 klassifiziert mit dem Diagnosecode C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt er zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2015 bis 2022 einer Datenbankabfrage (Stand: 05.09.2024) beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2]. Anschließend extrapoliert der pU die Inzidenzraten mittels linearer Regression. Die für das Jahr 2025 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3]. Der pU prognostiziert so für das Jahr 2025 eine Anzahl von insgesamt 57 880 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit SCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC setzt der pU eine Spanne von 17,20 % bis 18,27 % an.

Für die untere Grenze verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM). Diese beinhalten Daten zu 25 515 Patientinnen und Patienten, bei denen im Zeitraum ab 2007 bis 2020 ein Bronchialkarzinom (Sarkome und Karzinoidtumoren eingeschlossen) diagnostiziert wurde (Stand: 25.03.2021) [4]. Davon wiesen 17,20 % den Tumortyp SCLC auf.

Für die obere Grenze verweist der pU auf den IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Der pU entnimmt dem Bericht Angaben zur Histologie der erfassten Fälle der Inzidenz im Zeitraum von 2009 bis 2014. Insgesamt wurden 261 707 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom eingeschlossen. Davon wiesen 192 493 ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), 43 043 ein SCLC auf und 26 171 Fälle konnten nicht zugeordnet werden. Der pU ermittelt mit Bezug auf die zuordenbaren Fälle einen Anteil von 18,27 % für Patientinnen und Patienten mit dem Tumortyp SCLC.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 9955 bis 10 577 Patientinnen und Patienten mit SCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium I bis III bei Erstdiagnose

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC im UICC-Stadium I bis III setzt der pU eine Spanne von 24,30 % bis 29,27 % an.

Für die untere Grenze verweist der pU erneut auf die Angaben des TRM. Diese beinhalten Daten zu 4072 Patientinnen und Patienten mit SCLC, die im Zeitraum ab 2007 bis 2020 diagnostiziert wurden (Stand: 25.03.2021) [4]. Der pU gibt an, dass davon 24,30 % der Patientinnen und Patienten die UICC-Stadien I bis III (vermutlich ausgehend auf Grundlage verschiedener UICC-Auflagen) aufwiesen.

Für die obere Grenze verweist der pU auf die Registerstudie der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID) Survival Working Group (Eberle et al.) [6], die Daten zu 132 612 Patientinnen und Patienten enthält, die im Zeitraum von 2002 bis 2010 eine Diagnose eines Lungenkarzinoms erhielten (davon 24 890 Patientinnen und Patienten mit SCLC). Der pU ermittelt – unter Berücksichtigung ausschließlich der Fälle mit Angabe zum Stadium – auf Basis der separaten Angaben zu Frauen und Männern in der Quelle [6] einen Mittelwert von 29,27 % für Patientinnen und Patienten mit SCLC im UICC-Stadium I bis III (6. Auflage) bei Diagnose.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet er somit eine Anzahl von 2419 bis 3096 Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium I bis III.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium I bis III, die eine Radiochemotherapie erhalten, setzt der pU eine Spanne von 52,70 % bis 76,20 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU einen Bericht auf Grundlage des CRISP-Registers zum SCLC von iOMEDICO [7] heran. Für die Jahre 2019 bis 2021 lagen in Deutschland insgesamt zu 226 Patientinnen und Patienten Daten zur Erstlinientherapie in den Stadien I bis III vor. Von ihnen

erhielten 119 Patientinnen und Patienten in der Erstlinie eine Radiochemotherapie. Dies entspricht einem Anteil von 52,70 %.

Für die obere Grenze zieht der pU eine europäische retrospektive Kohortenstudie von Blackhall et al. heran [8]. In der Studie wurden u. a. 231 Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC in den Stadien I bis III eingeschlossen, die zwischen 2013 und 2015 eine Erstlinientherapie begonnen haben. Davon erhielten 176 Patientinnen und Patienten eine Radiochemotherapie. Dies entspricht einem Anteil von 76,20 %.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet er somit eine Anzahl von 1275 bis 2359 Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten haben.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie abschließen

Für den Anteil derjenigen aus Schritt 4, die eine Radiochemotherapie abschließen, setzt der pU eine Spanne von 85,10 % bis 85,59 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU eine retrospektive Analyse von Christopoulos auf Basis von Daten der Thoraxklinik Heidelberg heran [9]. In der Analyse wurden insgesamt 395 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC im Stadium I bis III betrachtet, die im Zeitraum von 2010 bis 2019 eine Erstlinientherapie mit einer Radiochemotherapie erhalten haben. Davon haben 336 Patientinnen und Patienten die Radiochemotherapie abgeschlossen. Dies entspricht einem Anteil von 85,10 %.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Analyse von Peters et al. auf Basis der multizentrischen STIMULI-Studie heran [10]. In der Analyse wurden Daten von 222 im Zeitraum 12/2015 bis 04/2019 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC im Stadium I bis IIIB ausgewertet. Der pU entnimmt dem Supplement [11] der Analyse, dass 190 Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie eine platinbasierte Radiochemotherapie abgeschlossen haben. Dies entspricht einem Anteil von 85,59 %.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet er somit eine Anzahl von 1085 bis 2019 Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie abgeschlossen haben.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Chemotherapie

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf diejenigen ein, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Laut pU erfolgt diese Eingrenzung, um so eine Aussage darüber treffen zu können, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Radiochemotherapie platinbasiert erfolgt ist. Dazu setzt er eine Spanne von 80,75 % bis 92,40 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU erneut den Bericht auf Grundlage des CRISP-Registers zum SCLC von iOMEDICO [7] heran. Diesem entnimmt er Angaben zu den Therapieregimen für die Jahre 2019 bis 2021. Insgesamt liegen Daten zu 187 Patientinnen und Patienten mit systemischer Behandlung im Stadium III vor. Davon erhielten 151 Patientinnen und Patienten eine platinbasierte Chemotherapie (mit Carboplatin bzw. Cisplatin jeweils in Kombination mit Etoposid oder mit einem Wechsel bei diesen beiden Regimen). Dies entspricht einem Anteil von 80,75 %.

Für die obere Grenze verweist der pU erneut auf die Daten von Christopoulos [9]. Diesen entnimmt er einen Anteil von 92,4 % für Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC in den Stadien I bis III (365 der in Schritt 5 genannten Anzahl von 395), die eine platinbasierte Radiochemotherapie als Erstlinientherapie erhalten haben.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet er somit eine Anzahl von 876 bis 1865 Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht progredient ist

Für den Anteil derjenigen aus Schritt 6, die nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht progredient sind, setzt der pU eine Spanne von 76,32 % bis 98,81 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU erneut das Supplement [11] der Analyse von Peters et al. [10] heran. Diesem entnimmt er eine Anzahl von 145 Patientinnen und Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung (kamen für die weitere Randomisierung der STIMULI Studie infrage) zeigten. Bezogen auf alle 190 Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie abgeschlossen haben (siehe obere Grenze Schritt 5), entspricht dies einem Anteil von 76,32 %.

Für die obere Grenze verweist der pU erneut auf die Daten von Christopoulos [9]. Auf Basis dieser ermittelt er eine Anzahl von 332 Patientinnen und Patienten, die unter den 336 Patientinnen und Patienten (siehe untere Grenze Schritt 5) im Hinblick auf das Ansprechen auf die abgeschlossene Radiochemotherapie eine stabile Erkrankung oder komplette Remission oder partielle Remission (und damit kein Fortschreiten der Erkrankung) zeigten. Dies entspricht einem Anteil von 98,81 %.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet er somit eine Anzahl von 669 bis 1843 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht progredient ist.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,88 % [12,13] ermittelt der pU eine Anzahl von 588 bis 1620 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer tendenziellen Unterschätzung auszugehen. Die maßgeblichen Gründe hierfür und weitere Unsicherheitsaspekte werden nachfolgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Der pU zieht zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2025 mittels linearer Regression Inzidenzraten des ZfKD aus den Jahren 2015 bis 2022 zum Datenstand vom 05.09.2024 [2] heran. Laut Angaben des ZfKD sind die Zahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen und es sei für dieses Jahr noch mit einem nachträglichen Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen [14].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit SCLC

Bei der vom pU angesetzten Spanne ist zu beachten, dass beispielsweise in den Empfehlungen der DGHO [15] auch ein SCLC-Anteil von 15 % an allen Lungenkrebsfällen zu entnehmen ist. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass im Unterschied zum Vorgehen des pU bei der Berechnung dieses Anteilswerts vermutlich auch unspezifische Fälle mitberücksichtigt wurden.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium I bis III bei Erstdiagnose

Bei der Auswertung des TRM [4] ist zu beachten, dass gemäß Quelle für 16,9 % aller Fälle fehlende Werte zu den UICC-Stadien vorliegen, die bei der Berechnung der vom pU für die Untergrenze verwendeten Anteile nicht eingegangen sind. Dies führt zu Unsicherheit, da unklar ist, ob sich die Fälle mit fehlenden Angaben ebenso auf die UICC-Stadien verteilen wie die Fälle mit bekannten Angaben. Somit sind abweichende Verteilungen nicht auszuschließen.

Analog dazu ist auch bei der Obergrenze zu beachten, dass in der vom pU für den Anteilswert herangezogenen Publikation Eberle et al. [6] ein relevanter Anteil von Fällen mit fehlenden (Frauen: 47 %, Männer: 43,5 %, jeweils bezogen auf alle SCLC-Fälle) und ggf. zusätzlich mit unspezifischen Angaben zur Histologie bzw. dem UICC-Stadium vorliegt, die in der Anteilsberechnung nicht einbezogen wurden. Dies führt zu Unsicherheit, weil die Stadienverteilung unter diesen Patientinnen und Patienten von derjenigen bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Histologie bzw. Stadium abweichen könnte.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie abschließen

Der vom pU ermittelte Anteilswert der unteren Grenze basierend auf Christopoulos [9] bezieht sich auf Daten einer einzelnen Klinik und ist daher mit Unsicherheit behaftet. Dies ist ebenso für die obere Grenze aus den Schritten 6 und 7 zu beachten, da der pU dort dieselbe Quelle [9] zugrunde legt.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass bei Christopoulos [9] (untere Grenze) nicht explizit zu entnehmen ist nach wie vielen Zyklen eine Radiochemotherapie als abgeschlossen betrachtet wurde. In der Quelle von Peters et al. [10] (obere Grenze) wurde nach 4 Zyklen von einem Abschluss ausgegangen. In der Zulassungsstudie (ADRIATIC) lässt sich auch ein Anteil von Patientinnen und Patienten entnehmen, die bereits nach 3 Zyklen die Radiochemotherapie abgeschlossen haben. Demnach können in der oberen Grenze auch weitere Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Durvalumab nach einer Radiochemotherapie infrage kommen.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Chemotherapie

Bei dem vom pU herangezogenen Anteil [7] der unteren Grenze ist zu beachten, dass dieser auf Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie basiert (ohne Einschränkung auf diejenigen mit Radiochemotherapie). Darüber hinaus bezieht sich der Anteilswert [7] für die untere Grenze ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC in Stadium III. Die vom pU herangezogene Auswertung [7] beinhaltet auch Patientinnen und Patienten, die u. a. Atezolizumab erhalten haben und folglich vermutlich bereits palliativ behandelt wurden (23 von 187, ca. 12,3 %). Vor diesem Hintergrund ist die Übertragbarkeit der unteren Grenze des Anteils mit platinbasierter Chemotherapie auf die Anzahl der vorherigen Schritte nicht gegeben. Dies führt zu einer Unterschätzung der unteren Grenze.

Es ist unklar, ob die obere Grenze von Schritt 4 basierend auf Blackhall et al. [8] bereits eine Einschränkung auf eine platinbasierte Radiochemotherapie beinhaltet. Die vom pU veranschlagte obere Grenze von Schritt 5 basierend auf Peters et al. [10] bezieht sich ausdrücklich bereits auf Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Radiochemotherapie. Folglich ist unsicher, ob der vom pU veranschlagte Anteilswert in der oberen Grenze in Schritt 6 auf die Anzahl der vorherigen Schritte übertragbar ist.

Zusammenfassend ist unklar, ob Schritt 6 erforderlich ist.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht progredient ist

Für die untere Grenze ist anzumerken, dass in dem vom pU herangezogenen Anteilswert Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die keine prophylaktische kraniale Bestrahlung erhalten haben [10,11]. Diese können jedoch ggf. für eine Therapie mit Durvalumab infrage kommen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer leichten Abnahme der Patientenzahlen bis zum Jahr 2030 aus. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 (Schritt 1) beschriebenen Vorgehens schätzt er für die Jahre 2026 bis 2030 eine abnehmende Inzidenz. Für das Jahr 2030 ermittelt der pU eine Anzahl von 56 435 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten. Auf die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz wendet der pU die im Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitungsschritte an. Auf diese Weise prognostiziert er für das Jahr 2030 eine Anzahl von 573 bis 1579 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Durvalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	588–1620	Insgesamt ist die vom pU angegeben Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Maßgeblich hierfür sind die folgenden Aspekte: ▪ Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits nach 3 anstatt 4 Zyklen die platinbasierte Radiochemotherapie abgeschlossen haben ▪ unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte von Schritt 6 auf die Schritte 4 und 5 ▪ Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die keine prophylaktische kraniale Bestrahlung erhalten haben
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Gemäß den Angaben des G-BA wird als BSC die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Durvalumab 1-mal alle 4 Wochen verabreicht. Gemäß der Fachinformation soll die Behandlung bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität oder über maximal 24 Monate fortgeführt werden. Der pU veranschlagt davon ausgehend 13 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung je Behandlungstag 1500 mg Durvalumab.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (Ziffer 02101) zum Stand 2. Quartal 2025. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt für Durvalumab keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Gemäß der Fachinformation [1] könnten Kosten für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter angesetzt werden (beispielsweise die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter), die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [16].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Durvalumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 79 038,57 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Durvalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	77 472,72	265,85	1300,00	79 038,57	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU						
BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Durvalumab, da dies derzeit nicht möglich sei. Er geht davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von beispielsweise Kontraindikationen oder Patientenpräferenzen nicht mit Durvalumab behandelt wird. Außerdem nimmt er an, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Bereich behandelt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
4. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor - Regionale Auswertung: Auswertung Bronchialkarzinom. Epidemiologische Daten [online]. 2021. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/regio/rC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Regionale-Auswertung.pdf>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
6. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
7. iOmedico, AIO Studien. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP Satellite SCLC); AIO-TRK-0315; Interim analysis 2023; Database cut: 28.02.2023. 2023.
8. Blackhall F, Girard N, Livartowski A et al. Treatment patterns and outcomes among patients with small-cell lung cancer (SCLC) in Europe: a retrospective cohort study. BMJ Open 2023; 13(2): e052556. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052556>.
9. Christopoulos P. Department of Thoracic Oncology, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital. Retrospective Cohort Analysis On The Treatment Reality Of LS-SCLC. 2024.

10. Peters S, Pujol JL, Dafni U et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. Ann Oncol 2022; 33(1): 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.011>.
11. Peters S, Pujol JL, Dafni U et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy – results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial; Supplementary Table S2. Ann Oncol 2022; 33(1): 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.011>.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-April 2025 [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_April_2025.pdf.
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht; Stichtag 30. September [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html?nn=208632#1346466>.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
15. Bleckmann A, Borrass V, Eberhardt W et al. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) [online]. 2025 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>.
16. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.