

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab

Vom 4. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Durvalumab wie folgt ergänzt:**

Durvalumab

Beschluss vom: 4. April 2019

In Kraft getreten am: 4. April 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2018):

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Studie PACIFIC: multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Durvalumab + BSC vs. BSC; Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 1 %

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-69) und dem Addendum (A19-21) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	212	n. e. [n. e.; n. e.] 70 (33,0)	91	29,1 [17,7; n. e.] 45 (49,5)	0,54 [0,35; 0,81] 0,003 AD: n. b.

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben^b					
	212	23,9 [17,2; n. e.] 99 (46,7)	91	5,6 [3,6; 11,0] 66 (72,5)	0,44 [0,31; 0,63] <0,0001 AD: 18,3 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^{c, e}					
Fatigue	212	5,6 [3,6; 11,2] 116 (54,7)	91	7,4 [3,7; 9,5] 50 (54,9)	0,92 [0,66; 1,30] 0,614
Übelkeit und Erbrechen	212	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (30,2)	91	n. e. [27,6; n. e.] 22 (24,2)	1,10 [0,68; 1,85] 0,700
Schmerz	212	9,2 [5,5; 11,4] 119 (56,1)	91	7,6 [3,7; 16,3] 44 (48,4)	0,99 [0,70; 1,43] 0,952
Dyspnoe	212	11,0 [5,5; 16,8] 104 (49,1)	91	11,1 [3,7; 33,4] 42 (46,2)	0,98 [0,68; 1,43] 0,898
Schlaflosigkeit	212	11,2 [9,2; 22,0] 104 (49,1)	91	11,1 [9,5; n. e.] 37 (40,7)	1,08 [0,74; 1,60] 0,686

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Appetitminderung	212	32,9 [14,0; n. e.] 82 (38,7)	91	n. e. [33,4; n. e.] 22 (24,2)	1,56 [0,98; 2,60] 0,074
Obstipation	212	33,3 [30,6; n. e.] 60 (28,3)	91	33,3 [16,8; n. e.] 25 (27,5)	0,89 [0,56; 1,46] 0,632
Diarrhö	212	n. e. [24,9; n. e.] 65 (30,7)	91	n. e. [17,1; n. e.] 24 (26,4)	1,06 [0,67; 1,74] 0,814
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)^{d, e}					
Dyspnoe	212	2,0 [1,9; 3,7] 146 (68,9)	91	5,5 [2,0; 11,1] 49 (53,8)	1,32 [0,96; 1,85] 0,104
Schmerzen (Brust)	212	33,1 [19,4; n. e.] 78 (36,8)	91	n. e. [7,3; n. e.] 32 (35,2)	0,95 [0,63; 1,46] 0,801
Schmerzen (Arm/Schulter)	212	17,6 [11,1; n. e.] 90 (42,5)	91	n. e. [7,4; n. e.] 30 (33,0)	1,09 [0,72; 1,68] 0,672
Schmerzen (andere)	212	17,0 [9,0; n. e.] 89 (42,0)	91	7,4 [5,6; 19,4] 44 (48,4)	0,73 [0,51; 1,07] 0,098
Husten	212	7,4 [5,6; 15,7] 107 (50,5)	91	7,4 [5,5; 13,8] 47 (51,6)	1,00 [0,70; 1,43] 0,946
Hämoptoe	212	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (13,2)	91	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (11,0)	0,95 [0,47; 2,09] 0,895
Alopezie	212	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (12,3)	91	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,4)	0,74 [0,39; 1,47] 0,399
Dysphagie	212	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (17,5)	91	n. e. [25,1; n. e.] 11 (12,1)	1,28 [0,67; 2,65] 0,479
Mundschmerzen	212	n. e. [25,1; n. e.] 62 (29,2)	91	n. e. [27,7; n. e.] 16 (17,6)	1,57 [0,92; 2,88] 0,118
periphere Neuropathie	212	17,7 [9,2; n. e.] 91 (42,9)	91	n. e. [7,4; n. e.] 32 (35,2)	1,22 [0,82; 1,86] 0,331

Endpunkt	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^f	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung bis 12 Monate MW (SE) ^f	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ^f Hedges' g
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^{g, h}					
MWD	205	73,8 (16,2) 2,4 (0,8)	87	75,6 (14,9) 3,0 (1,4)	-0,5 [-3,6; 2,5] 0,724
MID 7	212	13,4 [7,4; 22,0] 103 (48,6)	91	11,4 [5,7; n. e.] 37 (40,7)	1,13 [0,78; 1,68] 0,557
MID 10	212	16,6 [9,1; 27,9] 100 (47,2)	91	13,6 [6,1; n. e.] 35 (38,5)	1,18 [0,81; 1,77] 0,435

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)^{e, g}					
globaler Gesundheitsstatus	212	11,1 [9,2; 20,4] 103 (48,6)	91	n. e. [10,9; n. e.] 32 (35,2)	1,34 [0,91; 2,04] 0,157
körperliche Funktion	212	15,7 [9,2; 27,9] 97 (45,8)	91	21,8 [8,8; n. e.] 32 (35,2)	1,30 [0,88; 1,98] 0,204
Rollenfunktion	212	7,4 [4,6; 11,2] 114 (53,8)	91	9,2 [7,4; 22,1] 40 (44,0)	1,16 [0,81; 1,69] 0,432
emotionale Funktion	212	36,1 [27,9; 36,1] 71 (33,5)	91	22,1 [11,3; n. e.] 30 (33,0)	0,85 [0,55; 1,33] 0,453
kognitive Funktion	212	9,6 [5,6; 21,4] 106 (50,0)	91	16,8 [9,3; n. e.] 33 (36,3)	1,33 [0,91; 2,01] 0,169

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
soziale Funktion	212	27,6 [11,1; n. e.] 85 (40,1)	91	16,5 [9,2; n. e.] 31 (34,1)	1,21 [0,80; 1,87] 0,384

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	213	0,5 [0,4; 0,5] 205 (96,2)	90	0,7 [0,5; 1,0] 83 (92,2)	–
SUEs	213	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (30,0)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (20,0)	1,52 [0,92; 2,65] 0,101
schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 72 (33,8)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (23,3)	1,46 [0,92; 2,44] 0,112
Abbruch wegen UEs	213	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (16,9)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (5,6)	2,93 [1,26; 8,54] 0,010 AD: n. b.
spezifische UEs					
Immunvermittelte UEs					
immunvermittelte SUEs	213	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (5,6)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	4,90 [0,96; 89,23] 0,056
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 25 (11,7)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,2)	4,86 [1,45; 30,21] 0,007 AD: n. b.
Pneumonitis (Pneumonitis +		k. A.		k. A.	k. A.

Endpunkt	Durvalumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
strahlenbedingte Pneumonitis ⁱ					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	213	9,7 [6,5; n. e.] 99 (46,5)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (24,4)	1,95 [1,26; 3,18] 0,002 AD: n. b.
Herzerkrankungen (SOC, SUE)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (6,6)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,1)	5,33 [1,07; 96,62] 0,039 AD: n. b.
Schwindelgefühl (PT, UE)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (6,1)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (13,3)	0,40 [0,18; 0,89] 0,026 AD: n. b.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (34,3)	90	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (15,6)	2,32 [1,35; 4,29] 0,002 AD: n. b.

a: Angabe der absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung
b: Analysepopulation FAS (ITT); Datenschnitt vom 22. März 2018; stratifizierter Log-Rank-Test. Angabe aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren
d: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention
e: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Zeit zwischen Randomisierung und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung unter Zensierung des Ereignisses Tod); Full Analysis Set
f: MMRM-Auswertung mit Daten bis zu Woche 50
g: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention
h: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Veränderung des Scores um 10 bzw. 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (unter Zensierung des Ereignisses Tod); Full Analysis Set
i: Datenschnitt vom 22. März 2018; für strahlenbedingte Pneumonitis (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Durvalumab (HR: 1,97 [1,04; 4,14]; p = 0,036). Für Pneumonitis (PT, UE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen (HR: 1,80 [0,79; 4,84]; p = 0,168). In der Kategorie der schweren UEs und SUEs liegen jeweils keine Daten vor, da diese in einer Häufigkeit unterhalb der vom pU dargestellten Grenze von 5 % aufgetreten sind. Eine zusammengefasste Auswertung der strahlenbedingten Pneumonitis (PT) und Pneumonitis (PT) (jeweils für UE, SUE und schwere UE)

liegt nicht vor

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

ca. 1 600 bis 1 800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi[®] (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	122.695,82 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	a	71 €	1	26	1.846 €
a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern					

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken