

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore,
Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 1. April 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Durvalumab

Beschluss vom: 5. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Dezember 2022):

Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC);
Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC);
Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Nachteile bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie TOPAZ-1

Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin

Studiendesign: randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie

Datenschnitte:

Endpunkte der Kategorie Gesamtüberleben und Nebenwirkung:

- globale Kohorte: Datenschnitt vom 25.02.2022
- China-Erweiterungskohorte: Datenschnitt vom 14.10.2022

Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- globale Kohorte: Datenschnitt vom 11.08.2021
- China-Erweiterungskohorte: Datenschnitt vom 14.10.2022

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-26) und dem Addendum (A23-83), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	405	12,6 [11,1; 13,6] 290 (71,6)	405	10,9 [9,7; 11,7] 327 (80,7)	0,77 [0,66; 0,90] < 0,001 AD: + 1,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
PFS nach Prüffärztin/Prüffarzt	405	7,2 [6,4; 7,4] 325 (80,2)	405	5,7 [5,4; 5,9] 344 (84,9)	0,76 [0,65; 0,88] 0,0005 AD: + 1,5 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Fatigue	405	1,5 [1,4; 2,1] 183 (45,2)	405	1,8 [1,4; 2,2] 188 (46,4)	1,02 [0,83; 1,26] 0,824
Übelkeit und Erbrechen	405	2,2 [1,6; 2,8] 168 (41,5)	405	2,8 [2,1; 3,6] 164 (40,5)	1,07 [0,86; 1,32] 0,641

(Fortsetzung)

Schmerz	405	3,6 [2,9; 4,9] 147 (36,6)	405	4,9 [3,5; 6,2] 144 (35,6)	1,11 [0,88; 1,39] 0,378
Dyspnoe	405	4,4 [3,5; 8,7] 123 (30,4)	405	5,5 [3,5; 9,8] 121 (29,9)	1,04 [0,81; 1,34] 0,815
Schlaflosigkeit	405	5,0 [4,2; 6,7] 124 (30,6)	405	5,8 [3,7; 9,4] 121 (29,9)	1,00 [0,78; 1,29] 0,853
Appetitverlust	405	3,9 [2,9; 5,1] 142 (35,1)	405	3,5 [2,4; 5,6] 145 (35,8)	0,97 [0,77; 1,22] 0,759
Verstopfung	405	4,2 [2,2; 9,2] 135 (33,3)	405	3,5 [2,5; 9,2] 139 (34,3)	0,97 [0,76; 1,23] 0,711
Diarrhö	405	n. e. 81 (20,0)	405	11,0 [9,2; n. b.] 84 (20,7)	0,95 [0,70; 1,29] 0,899
EORTC QLQ-BIL21 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Schmerzen	405	n. e. 86 (21,2)	405	8,5 [6,6; n. b.] 92 (22,7)	0,98 [0,73; 1,32] 0,885
Fatigue	405	1,5 [1,4; 2,1] 165 (40,7)	405	2,2 [1,5; 2,9] 166 (41,0)	1,16 [0,93; 1,44] 0,188
Gelbsucht	405	5,6 [3,6; 7,5] 119 (29,4)	405	4,8 [3,9; 7,5] 123 (30,4)	0,98 [0,76; 1,26] 0,913
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	405	3,9 [2,8; 4,9] 133 (32,8)	405	5,7 [3,9; 9,2] 116 (28,6)	1,22 [0,95; 1,57] 0,124
Nebenwirkungen der Behandlung	405	1,5 [1,4; 2,1] 173 (42,7)	405	2,3 [1,6; 2,9] 172 (42,5)	1,16 [0,93; 1,43] 0,236
Schwierigkeiten mit der Drainage	405	n. e. 49 (12,1)	405	n. e. 31 (7,7)	1,67 [1,07; 2,65] 0,024

(Fortsetzung)

PGIS (erste Verschlechterung auf 5 Punkte oder 6 Punkte)					
	405	n. e. 27 (6,7)	405	n. e. 19 (4,7)	1,38 [0,77; 2,51] 0,316
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (erste Verschlechterung ≥ 15 Punkte)					
	405	8,8 [5,6; n. b.] 104 (25,7)	405	7,7 [5,8; 10,2] 109 (26,9)	0,90 [0,69; 1,18] 0,421

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
globaler Gesundheitsstatus	405	4,3 [2,8; 6,3] 145 (35,8)	405	4,2 [2,4; 6,7] 145 (35,8)	0,96 [0,76; 1,21] 0,746
körperliche Funktion	405	3,5 [2,8; 6,5] 141 (34,8)	405	4,2 [3,2; 6,5] 138 (34,1)	1,02 [0,80; 1,29] 0,839
Rollenfunktion	405	2,2 [2,1; 2,9] 166 (41,0)	405	2,6 [2,1; 3,5] 171 (42,2)	1,03 [0,83; 1,28] 0,740
emotionale Funktion	405	12,2 [5,8; n. b.] 100 (24,7)	405	6,8 [4,3; n. b.] 111 (27,4)	0,85 [0,65; 1,11] 0,228
kognitive Funktion	405	3,0 [2,8; 3,6] 158 (39,0)	405	3,8 [2,8; 5,4] 142 (35,1)	1,12 [0,89; 1,41] 0,283

(Fortsetzung)

soziale Funktion	405	3,1 [2,1; 4,5] 152 (37,5)	405	3,7 [2,7; 5,6] 142 (35,1)	1,08 [0,86; 1,35] 0,450
EORTC QLQ-BIL21 (erste Verschlechterung \geq 10 Punkte)					
Angst	405	11,1 [6,7; n. b.] 91 (22,5)	405	n. e. 92 (22,7)	0,96 [0,71; 1,28] 0,670
Sorge um Gewichtsverlust	405	9,3 [6,3; n. b.] 97 (24,0)	405	17,5 [9,2; n. b.] 85 (21,0)	1,22 [0,91; 1,64] 0,185

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Cisplatin + Gemcitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	402	399 (99,3)	403	399 (99,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	402	190 (47,3)	403	171 (42,4)	1,11 [0,96; 1,30] 0,212
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)					
	402	313 (77,9)	403	315 (78,2)	0,98 [0,70; 1,39] 0,956
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	402	56 (13,9)	403	57 (14,1)	1,00 [0,93; 1,07] 0,948

(Fortsetzung)

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte SUEs ^f	402	15 (3,7)	403	14 (3,5)	1,07 [0,57; 2,20] 0,902
Immunvermittelte schwere UEs ^{f,g}	402	15 (3,7)	403	14 (3,5)	1,07 [0,57; 2,20] 0,902
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	402	158 (39,3)	403	102 (25,3)	1,55 [1,26; 1,91] < 0,001
Fieber (PT, SUE)	402	18 (3,7)	403	8 (2,0)	2,26 [0,99; 5,13] ^h 0,048 ^h
Anämie (PT, SUEs)	402	14 (3,5)	403	5 (1,2)	2,81 [1,02; 7,72] 0,039
Cholangitis (PT, schwere UEs ^f)	402	23 (5,7)	403	11 (2,7)	2,10 [1,04; 4,24] 0,039
<p>^a Effekt und KI: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Krankheitsstatus und primärerer Tumorlokalisation</p> <p>^b Stratifizierter log-rank-Test adjustiert nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation</p> <p>^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^e unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis 1994; 17(5): 555-574. https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.</p> <p>^f gepoolte Analyse ohne Berücksichtigung von SMQs</p> <p>^g operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>^h Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient's Global Impression of Severity; PT = Bevorzugter Begriff; QLQ-BIL21 = Quality of life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Specific Module 21; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire-Core 30; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

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

Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC); Erstlinientherapie

ca. 1 800 Patientinnen und 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: 20. September 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit biliären Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	
Durvalumab	88 147,35 €
Gemcitabin	2 936,80 €
Cisplatin	657,92 €
Gesamt:	91 742,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)	
Gemcitabin	2 936,80 €
Cisplatin	657,92 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	3 594,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	<u>1. Jahr</u> 15,0	<u>1. Jahr</u> 1 500 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16,0	1 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16,0	1 600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16,0	1 600 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	16,0	1 600 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC); Erstlinientherapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken