



zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Durvalumab ist der 15. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi®) gemäß Fachinformation

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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sind die Wirkstoffe Nintedanib, Pemetrexed, der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab, die Tyrosinkinase-Inhibitoren Crizotinib, Afatinib, Ramucirumab, Gefitinib, Osimertinib und Erlotinib, sowie die Chemotherapeutika Cisplatin, Etoposid, Paclitaxel, Vinorelbin und Vindesin grundsätzlich zugelassen.

Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.

Eine explizite Zulassung für die vorliegende Therapiesituation, in der Erhaltungstherapie, weisen lediglich Erlotinib und Pemetrexed auf. Die jeweiligen Zulassungen sind jedoch auf Patienten ohne Krankheitsprogression nach vorheriger Chemotherapie eingeschränkt.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt insbesondere für inoperable Patienten die Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib: Beschlüsse vom 5. November 2015 und vom 20. Oktober 2016
- Crizotinib: Beschlüsse vom 2. Mai 2013, vom 15. Dezember 2016 und vom 16. März 2017
- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschlüsse vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016
- Osimertinib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und vom 19. Oktober 2017
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Beschluss zu "Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung" vom 21. Oktober 2010:

- Protonentherapie bei der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

zu 4. Die nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse durchzuführende Erstlinienbehandlung inoperabler Patienten im Stadium III ist eine Radiochemotherapie, sofern Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen. Nach der Behandlung besteht jedoch ein hohes systemisches Rezidivrisiko. Durvalumab wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet in der Erhaltungstherapie von inoperablen Patienten angewendet, wenn deren Erkrankung nach vorheriger Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. In dieser Therapiesituation ist bislang keine Standardtherapie etabliert.

Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib und das Folsäureanalogon Pemetrexed sind jeweils zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC nach Erstlinienchemotherapie zugelassen, allerdings nicht nach vorheriger Radiochemotherapie.

Der Nutzen einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie als Erhaltungstherapie im Nachgang einer simultanen Radiochemotherapie konnte insgesamt in randomisierten Studien bisher nicht belegt werden. Eine konsolidierende Chemotherapie wird daher auch in Leitlinien außerhalb von Studien nicht empfohlen.

Gefitinib wurde zwar im Rahmen einer Studie als Erhaltungstherapie untersucht, es zeigte sich jedoch kein Vorteil für die zusätzliche Intervention.

Darüber hinaus gibt es gegenwärtig keine relevante Evidenz für eine Erhaltungstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist somit eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

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

Für Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie PACIFIC vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Verbindung mit einer unterstützenden symptomorientierten Behandlung (Best-Supportive-Care).

Die noch laufende Studie wird seit Mai 2014 an 235 Zentren in insgesamt 26 Ländern durchgeführt. Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22. März 2018, dem primären Datenschnitt für die PFS-Analyse und der ersten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Weitere Datenschnitte sind ereignisgesteuert nach 393 und schließlich 491 Todesfällen geplant.

Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in gutem Allgemeinzustand (WHO Performance Status 0 und 1), deren Erkrankung nach mindestens 2 Zyklen einer vorangegangenen platin-haltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Die Gesamtstrahlendosis der Radiotherapie sollte gemäß der Einschlusskriterien $60 \text{ Gy} \pm 10\%$ betragen, was als hinreichende Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland gewertet wird.

Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression. Lediglich für 63 % der insgesamt 713 Patienten lagen verwertbare Informationen zum PD-L1-Status vor. Für einen bedeutenden Anteil der Patienten liegen keinerlei Angaben vor, bzw. wurde die PD-L1-Expression vor Durchführung der Radiochemotherapie bestimmt, wodurch die Ergebnisse für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienintervention nicht mehr hinreichend sicher repräsentativ sind. Die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % erfolgte auf Grundlage von Subgruppenanalysen, die die EMA anforderte und die daraufhin post-hoc durchgeführt wurden. Von den 451 Patienten mit verwertbaren Informationen zur PD-L1-Expression wiesen 67,2 % eine Expression ≥ 1 % auf, sodass die bewertungsrelevante Teilpopulation der PACIFIC-Studie insgesamt 303 Patienten umfasst.

Diese Patienten waren randomisiert im Verhältnis 2:1 dem Interventions- (212 Patienten) bzw. dem Vergleichsarm (91 Patienten) zugeordnet. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten fachinformationskonform für bis zu ein Jahr alle 2 Wochen eine Durvalumab-

Infusion (10 mg/kg Körpergewicht). Im Vergleichsarm wurde entsprechend dem Behandlungsschema Placebo verabreicht.

Sofern die Behandlung nicht vorzeitig aufgrund einer bestätigten Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität abgebrochen wurde, war eine zweite Behandlungsphase für bis zu weitere 12 Monate individuell möglich.

Sowohl das progressionsfreie Überleben nach RECIST 1.1-Kriterien, als auch das Gesamtüberleben waren primäre Endpunkte der PACIFIC-Studie. Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen, das progressionsfreie Überleben unter Folgetherapie (PFS2) und verschiedene Endpunkte des Therapieansprechens erhoben. Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, dem lungenkrebs-spezifischen EORTC QLQ-LC13 und der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst. Nebenwirkungen wurden ebenso untersucht.

Die Nachbeobachtung erfolgte für das Gesamtüberleben bis zum Tod und für die Nebenwirkungen bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation. Für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte war die Nachbeobachtung auf 30 Tage nach bestätigter Progression begrenzt, bei Therapieabbruch vor der Progression bis zur bestätigten Progression oder bei Behandlung über die bestätigte Progression hinaus bis zum Absetzen der Studienmedikation.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der PACIFIC-Studie definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 1 % verstarben bis zum Datenschnitt vom 22. März 2018 insgesamt 115 Patienten, 70 im Interventionsarm und 45 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 33,0 % bzw. 49,5 %. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Vergleichsarm 29,1 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,54; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,35; 0,81]; p-Wert 0,003).

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der PACIFIC-Studie eine deutliche Verbesserung für Durvalumab vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt PFS ist in der Studie PACIFIC operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST1.1-Kriterien oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studienarmen statistisch signifikant unterschiedlich, zugunsten der Intervention (HR: 0,44; [95%-KI: 0,31; 0,63]; p-Wert $<0,0001$). Durch die Behandlung mit Durvalumab wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis um 18,3 Monate verlängert (23,9 Monate vs. 5,6 Monate). Auch der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Vergleichsarm mit 72,5 % im Vergleich zu 46,7 % höher.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels

bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Visuelle Analogskala EQ-5D

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten liegen Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten vor. Zu späteren Auswertungszeitpunkten sind die Rücklaufquoten zu gering.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen unter Zensurierung des Ereignisses Tod. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Symptomskalen EORTC QLQ-C30 & EORTC QLQ-LC13

Die Symptomatik der Patienten wurde in der PACIFIC-Studie durch die insgesamt 18 Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-LC13 werden Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Für keine der in den beiden Fragebögen enthaltenen Symptomskalen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Responderanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte liegen nicht vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat lediglich die Verbesserungsrate ergänzend dargestellt.

In der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt liegt kein Zusatznutzen von Durvalumab hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus & Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Weder der globale Gesundheitsstatus noch die erhobenen Funktionsskalen weisen hinsichtlich der nachgereichten Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte einen statistisch signifikanten Unterschied aus.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegt auf Grundlage der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 kein Zusatznutzen von Durvalumab vor.

Nebenwirkungen

Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hatte im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis. (96,2 % vs. 92,2%). Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wie auch der schweren unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad 3/4, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Interventionsarm brachen 16,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 5,6 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant unterschiedlich, zuungunsten von Durvalumab (HR: 2,93 [95%-KI: 1,26; 8,54]; p-Wert 0,010).

Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich substanzklassencharakteristisch Nachteile hinsichtlich der immunvermittelten schweren UEs mit CTCAE Grad 3/4 (HR: 4,86; [95%-KI: 1,45; 30,21]; p-Wert 0,007). Bezüglich der immunvermittelten SUEs und dem spezifischen UE Pneumonitis (zusammengesetzt aus immunvermittelter Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis) sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretener Pneumonitiden wurde nicht vorgelegt.

Nachteile für Durvalumab zeigten sich des Weiteren bei den SOC's Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (alle UEs: HR: 1,95; [95%-KI: 1,26; 3,18]; p-Wert 0,002), Herzerkrankungen (SUEs: HR: 5,33; [95%-KI: 1,07; 96,62]; p-Wert 0,039), sowie auf Ebene der PTs beim Schwindelgefühl (UEs: HR: 0,40; [95%-KI: 0,18; 0,89]; p-Wert 0,026) und beim PT Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UEs: HR: 2,32; [95%-KI: 1,35; 4,29]; p-Wert 0,002).

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zuungunsten von Durvalumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, liegen Ergebnisse der PACIFIC-Studie zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Durvalumab führt im Vergleich zu Best-Supportive-Care zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Hinsichtlich keiner Subskala der verwendeten Messinstrumente zeigen sich relevante Unterschiede für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Dem gegenüber stehen Nachteile bei den Abbrüchen wegen UEs sowie bei bestimmten spezifischen unerwünschten Ereignissen (immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Herzerkrankungen, Schwindelgefühl und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen).

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegt. Somit wird für Durvalumab unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen eines randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnisse für die weiteren Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen hingegen werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand wird auch als hoch verzerrt eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten kommt ein zunehmend hoher Anteil fehlender Werte im Zeitverlauf hinzu.

Die gewählte Dauer der Nachbeobachtung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet des Weiteren nicht ausreichend um systematische Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte unter der Folgebehandlung auszuschließen, was insbesondere im Hinblick darauf von Bedeutung ist, dass sich die Folgetherapie in beiden Armen relevant unterscheiden. So wurden im Interventionsarm 22,2 % der Patienten mit einer Immuntherapie weiterbehandelt, im Vergleichsarm 44,0 % der Patienten. Mindestens eine Folgetherapie an sich erhielten 78,6 %, bzw. 87,7 % der Patienten. Für den deutschen Versorgungskontext kann davon ausgegangen werden, dass gegenwärtig ein höherer Anteil an Patienten, als dies im Rahmen der Studie der Fall war, zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung mit einer gegen PD-(L)1-gerichteten Therapie behandelt worden wäre. Unklar ist in diesem Zusammenhang zudem, ob an allen Studienzentren hinreichend gleiche Therapieoptionen für die Folgetherapien zur Verfügung standen, insbesondere hinsichtlich der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Unsicherheiten verbleiben des Weiteren dahingehend, dass im Rahmen der PACIFIC-Studie nach histologischem oder zytologischem Staging entgegen den Empfehlungen aktueller Leitlinien eine bildgebende Untersuchung auf extrathorakale/extraabdominelle Metastasen nicht zwingend erforderlich war (z.B. MRT des Schädels, Skelettszintigraphie). Es kann dadurch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten im Stadium IV nach IASCL mit Fernmetastasen eingeschlossen wurden. Für metastasierte Patienten stehen weitere wirksame und zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit symptomatischen Metastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zur Abklärung auch im Rahmen der PACIFIC-Studie einer entsprechenden bildgebenden Diagnostik zugeführt worden wären. Somit könnten Patienten mit neurologisch unauffälligen Hirnmetastasen und Patienten mit asymptomatischen Knochenmetastasen außerhalb des Thorax-, bzw. Abdominalbereichs eingeschlossen worden sein. Auch unter Berücksichtigung der Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung wird der potenzielle Anteil an fernmetastasierten Studienpatienten jedoch als gering eingeschätzt.

Ferner ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Auswertung aller aufgetretenen Pneumonitiden. In der Folge ist ein möglicher negativer Einfluss von Durvalumab auf das Auftreten von Pneumonitiden, was aufgrund vorliegender Auswertungen bspw. hinsichtlich des UEs strahlenbedingte Pneumonitis (PT) nicht fernliegend ist, nicht abschließend bewertbar.

Aufgrund der genannten Limitationen können aus den vorliegenden Ergebnissen insgesamt nur Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die vorliegende Bewertung von Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie PACIFIC.

Durvalumab führt im Vergleich zu BSC zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Für die patientenberichteten Morbiditätspunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen weder vor- noch nachteilige Effekte für Durvalumab vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegen ausschließlich Ergebnisse zuungunsten von Durvalumab vor. Nachteile zeigen sich bei den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und hinsichtlich mehrerer spezifischer Nebenwirkungen, darunter immunvermittelte UEs.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber den Nachteilen deutlich überwiegt.

Aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien und der Bildgebung zum Ausschluss einer Fernmetastasierung sind die Daten jedoch limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.2 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 $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, unter Berücksichtigung der Ergänzungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens.

Der pharmazeutische Unternehmer geht bei seiner Herleitung von der Anzahl aller neu aufgetretenen Lungenkarzinome aus. Im Stellungnahmeverfahren wird diese Gesamtheit berechtigterweise um Patienten ergänzt, die zuvor in einem niedrigeren Stadium diagnostiziert wurden und dann in Stadium III progredierte.

Des Weiteren identifiziert er aus geeigneten Quellen die Gesamtzahl an Patienten im Stadium III und grenzt diese auf Grundlage einer hinreichenden Datenbasis auf inoperable Patienten und schließlich Patienten mit nicht-kleinzelliger Histologie ein.

Unter Zuhilfenahme von Daten aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG bestimmt der pharmazeutische Unternehmer nachfolgend den Anteil der Patienten, die mit einer platinbasierten Radiochemotherapie behandelt werden.

Belegt durch Einzelpublikationen wird im Anschluss der Anteil der Patienten ohne Progress nach Radiochemotherapie und folgend der Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression in mehr als $\geq 1\%$ der Tumorzellen ermittelt, bevor die Gesamtpopulation auf GKV-Patienten eingegrenzt wird.

Das Vorgehen zur Ermittlung der bewertungsgegenständlichen Patientenpopulation wird grundsätzlich als plausibel eingeschätzt, ist aufgrund der teilweise eingeschränkten Datenbasis jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

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

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2019).

Behandlungsdauer:

Die Behandlung mit Durvalumab ist gemäß Fachinformation auf maximal ein Jahr begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	1 x alle 14 Tage	26	1	26
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	10 mg/kg KG	770 mg	1 x 500 mg 3 x 120 mg	26	26 x 500 mg 78 x 120 mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	500 mg 120 mg	2.876,43 € 708,88 €	1,77 € 1,77 €	161,00 € 38,64 €	2.713,66 € 668,47 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei

der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Mai 2015, eingegangen am 19. Mai 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juli 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 27. Juli 2018 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 15. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 26. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. März 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	28. August 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	19. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. März 2019 19. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken