

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)

Vom 1. April 2021

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.....	12
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
	2.4 Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20

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

Der Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. August 2020 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. September 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2021 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 vorgetragene(n) 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 in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); zur Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit Etoposid

oder

- Carboplatin in Kombination mit Etoposid

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

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 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Atezolizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Lomustin und Vincristin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) und eine Strahlentherapie in Betracht. Eine PCI wird nach den derzeit gültigen Leitlinien für diejenigen Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Es handelt sich bei der PCI somit um eine der Erstlinienchemotherapie nachgelagerte Behandlungsoption, im Fall einer kompletten oder partiellen Remission. Daneben kommen gemäß den Leitlinienempfehlungen prinzipiell weitere strahlentherapeutische Interventionen in Betracht. So wird für Patienten mit bereits initial vorliegender Hirnmetastasierung die frühzeitige Anwendung einer Schädelbestrahlung, bei Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung auch eine Primärtumorbestrahlung oder für Patienten mit Bedarf eine symptomorientierte, palliative Bestrahlung überwiegend zur Schmerzlinderung oder Komplikationsvorbeugung empfohlen. Die genannten strahlentherapeutischen Interventionen werden somit entweder nachgelagert zur Erstlinienchemotherapie (und in Abhängigkeit des Ansprechens auf diese) angewendet oder kommen nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet in Betracht. Sie werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Ihr Einsatz als zusätzliche Therapieoption bleibt hiervon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Atezolizumab: Beschluss vom 2. April 2020
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. In den vorliegenden Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im extensiven Stadium durchweg der Einsatz von Etoposid in Kombination mit entweder Cisplatin oder Carboplatin empfohlen. Gemäß der S3- Leitlinie können Cisplatin und Carboplatin als gleich wirksam angesehen werden, allerdings wird aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsrate die Anwendung von Carboplatin präferiert. Andere Leitlinien differenzieren in ihren Therapieempfehlungen dagegen nicht zwischen Carboplatin und

Cisplatin. Darüber hinaus finden sich zum Teil schwächere Empfehlungen für Irinotecan in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin). Irinotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig (siehe unter zu 3.). Die Verordnungsfähigkeit von Irinotecan mit einem Platinpräparat ist allerdings nur für Patienten gegeben, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre. Daher kommt eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und einem Platinpräparat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht. Mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid steht eine weitere Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Nutzenbewertung des G-BA ergab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin und Etoposid. Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung von klinischen Experten ausgeführt, dass Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zum aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung zählt.

In der Gesamtbetrachtung werden daher die Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid, Carboplatin und Etoposid sowie Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung werden die zuvor bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt.

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vom 2. April 2020 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts dieser Behandlungsoption in der aktuellen Versorgung.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) zur Erstlinienbehandlung liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CASPIAN vorgelegt.

In der Hauptkohorte (globale Kohorte) wurden insgesamt 805 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie im Stadium ES-SCLC erhalten hatten und welche für eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinienbehandlung für das ES-SCLC geeignet waren. Die Studie umfasst drei Studienarme, wobei für die vorliegende Bewertung gemäß Zulassung nur der Vergleich zwischen dem

Interventionsarm Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) und dem Vergleichsarm Chemotherapie (Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) relevant sind. 268 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und 269 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Chemotherapie randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin).

Zusätzlich zur globalen Kohorte wurden vom pharmazeutische Unternehmer Daten aus einer chinesischen Kohorte mit identischem Studienprotokoll und statistischen Analyseplan der globalen Studienpopulation jedoch mit separater Auswertung vorgelegt. Hierbei wurden 61 Patientinnen und Patienten dem Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Die Rekrutierung erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte. Die Rekrutierung erfolgte nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen, sofern diese zu Studienbeginn asymptomatisch waren oder wenn zuvor behandelt, mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Behandlung mit Steroiden und Antikonvulsiva waren. In der globalen Kohorte wiesen zu Studienbeginn 10 %, in der Kohorte in China 15,5 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen auf.

Die Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte waren im Mittel ca. 62 Jahre alt und überwiegend männlich. Der Anteil der Frauen lag bei ca. 30%. Nur wenige Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn bereits eine Strahlentherapie oder Chemotherapie erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten über insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie. Im Zyklus 5 und 6 konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren spiegelt dieses Vorgehen den deutschen Versorgungskontext wider. Es ist jedoch unklar, ob die Gabe von mehr als 4 Zyklen Chemotherapie zu einem Überlebensvorteil führt. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die mit 6 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden, ist somit bei unklarem Benefit eine höhere Toxizität nicht ausgeschlossen.

Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten bis zur Progression Therapien im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlung. Im Vergleichsarm nicht jedoch im Interventionsarm gehörte dazu eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels (PCI) nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes. In der globalen Kohorte erhielten 8,2% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine PCI, was entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren die Versorgungsrealität adäquat abbildet. Die prophylaktische Schädelbestrahlung wird für Patientinnen und Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Nach den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren wird diese Empfehlung aufgrund neuerer Studiendaten jedoch in den Fachkreisen derzeit kritisch diskutiert.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Die Behandlung konnte auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Dies lag im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes. Als nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation konnten die Patientinnen und Patienten eine konsolidierende thorakale Strahlentherapie erhalten. Eine konsolidierende Thoraxbestrahlung war in beiden Studienarmen untersagt. Im Stellungnahmeverfahren wiesen die klinischen Experten auf die fehlende abschließende Bewertung der vorliegenden Evidenz hinsichtlich der klinischen Bedeutung einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung hin. Eine palliative Strahlenbehandlung außerhalb des Thorax von Nichtzielläsionen war in beiden Studienarmen als weitere Begleitbehandlung erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie CASPIAN ist das Gesamtüberleben. Weiterhin werden u.a. Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Die derzeit noch laufende Studie hat im April 2017 begonnen und wird in 209 Zentren Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt.

In Bezug auf die Kohorte in China hat die Studie im Mai 2018 begonnen und wird in 28 Zentren in China und Taiwan durchgeführt. Für die globale Kohorte liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. März 2019 handelt es sich um die *a priori* geplante Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (nach ca. 318 Ereignisse). Bei dem späteren Datenschnitt vom 27. Januar 2020 handelt es sich um die finale Analyse des Gesamtüberlebens (nach ca. 425 Ereignisse). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der spätere Datenschnitt der globalen Kohorte vom 27. Januar 2020 herangezogen.

Für die chinesische Kohorte liegt ein Datenschnitt vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Es handelt sich hierbei um die Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach Ereignissen bei ca. 60 % der Patientinnen und Patienten).

Die beiden Kohorten der Studie CASPIAN eignen sich für eine metaanalytische Zusammenfassung. Für die vorliegende Bewertung wird die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Kohorten herangezogen, die auf patientenindividuellen Daten basiert (IPD-Metaanalyse). Die Ergebnisse der einzelnen Kohorten werden nur bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Kohorten (p-Wert des Interaktionstests von Kohorte und Behandlung < 0,05) betrachtet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Heterogenitätstest und Subgruppenanalysen für Auswertungen zu den Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität werden herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der globalen Kohorte der Studie CASPIAN zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie. Für die Kohorte in China zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Metaanalyse aus den beiden Kohorten zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine geringe Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression (festgestellt durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

Für das PFS in der globalen Kohorte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. In der chinesischen Kohorte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Metaanalyse aus den beiden Kohorten zeigt sich für das PFS ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien).

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.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie CASPIAN wird mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen (Mixed Model for repeated Measurements) vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.

Für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie vor. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 7 und 10 Punkte, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.

Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die

mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.

Für die MMRM-Analysen zeigt sich für den Gesundheitszustand erfasst mit dem EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (PGIC)

Der Gesundheitszustand wurde mittels dem Fragebogen PGIC ergänzend erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zum Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Metaanalyse) bzw. Zyklus 7 Tag 1 (für die Chinesische Kohorte) für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung dar. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung (Kategorien „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“) in Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten zur Zeit bis zur Verschlechterung des PGIC auf Basis der Metaanalyse sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da unklar ist, ob alle verfügbaren Daten in die Ereigniszeitanalyse eingingen oder nur Erhebungen bis Zyklus 6 berücksichtigt wurden. Zusätzlich fehlen weitere Analysen insbesondere zu Subgruppen. Daher werden die vorgelegten Auswertungen des PGIC nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CASPIAN von den Patientinnen und Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.

Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.

Insgesamt zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat, vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Analysen vor, die Daten zu unerwünschten Ereignissen bis 90 Tage nach Absetzen der Studienmedikation unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie umfassen. Diese sind aufgrund fehlender Analysen, insbesondere auf Basis von Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), unvollständig. Daher können die nachgereichten Auswertungen nicht herangezogen werden.

Zudem zeigen sich keine relevanten Unterschiede für die in der Dossierbewertung relevanten beobachteten Effekten.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie CASPIAN traten bei beiden Kohorten bei nahezu allen Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Hinsichtlich der SUE zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Kohorten der Studie CASPIAN kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allerdings zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Demgegenüber zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie. Diese Effektmodifikation zeigt sich nur noch in einem weiteren Endpunkt zu UE und in keinem Nutzenendpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE

Für den Endpunkt immunvermittelte SUE besteht eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Kohorten. Es zeigt sich für die globale Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Kohorte in China liegen keine Effektschätzer vor.

Immunvermittelte schwere UE

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Frauen liegt keine Effektschätzung vor. Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass geschlechtsunabhängige Faktoren den beobachteten Effektmodifikationen zugrunde liegen. Im Stellungnahmeverfahren wurde das Fehlen eines geschlechtsspezifischen Effekts bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im vorliegenden AWG betont.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO CTCAE liegen für die globale Kohorte keine verwertbaren Auswertungen vor. In der Kohorte in China wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Weitere spezifische UE

Bei den weiteren spezifischen UE zeigt sich für den Endpunkt Hypertonie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Allerdings zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Demgegenüber zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie. Diese Effektmodifikation zeigt sich nur noch in einem weiteren Endpunkt zu UE und in keinem Nutzenendpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.

Zusammenfassend lässt sich trotz Unterschieden bei spezifischen UE hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) liegen Ergebnisse der Studie CASPIAN zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid vor.

Die Bewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden in dieser Studie untersuchten Kohorten (globale und chinesische Kohorte).

Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie führt im Vergleich zu Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, deren Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-LC13 und der visuellen Analogskala des EQ-5D liegen keine relevanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich auch keine relevanten Unterschiede hinsichtlich bei krankheitsspezifischen Symptomen. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen SCLC ist in der Regel ausgeprägt und für die Patientinnen und Patienten belastend, entsprechend sind Effekte auf die Symptomatik für die Patientinnen und Patienten bedeutsam.

Bei den Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die von den Patientinnen und Patienten berichtet und mittels des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben wurden, zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen.

In der Gesamtbewertung wird für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ein geringer Zusatznutzen

gegenüber Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Phase III-Studie CASPIAN.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich ebenfalls daraus, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in der Studie niedrig ist. Weiterhin liegen zu Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen keine Daten vor. Da beim kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium die Inzidenz von Hirnmetastasen bereits initial besonders hoch und für den Krankheitsverlauf besonders relevant ist, sind diesbezüglich aussagekräftige Daten von besonderer Bedeutung.

Als weitere bewertungsrelevante Unsicherheit ergibt sich die unterschiedliche Zyklenzahl Chemotherapie im Interventions- und Vergleichsarm. Hierbei bleibt unklar, ob die Gabe von mehr als 4 Zyklen Chemotherapie zu einem Überlebensvorteil führt. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die mit 6 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden, ist somit bei unklarem Benefit eine höhere Toxizität nicht ausgeschlossen.

Somit weist die vorliegende Datengrundlage bewertungsrelevante Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Durvalumab: „Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid sowie Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte Phase-III-Studie CASPIAN vor, in der Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin gegenüber Etoposid in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin verglichen wird. Die Bewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der in der Studie untersuchten globalen und chinesischen Kohorte.

Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie führt im Vergleich zu Chemotherapie zu einer geringen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen.

Es bestehen Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, des niedrigen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, fehlender Daten zu symptomatischen Hirnmetastasen sowie der unterschiedlichen Zyklenzahl Chemotherapie zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie festgestellt.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier eingereichte Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Das ist auf methodische Schwächen und Unterschätzungen zurückzuführen. Unsicherheiten zeigen sich insbesondere wegen abweichender Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit einer SCLC Diagnose in einem früheren Stadium sowie die Eingrenzung von Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine korrigierte Herleitung der Zielpopulation ergänzend vor. Diese angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten von 3207–6133 stellt eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC dar. Für die Obergrenze der beschriebenen Spanne besteht jedoch eine Unterschätzung, da grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC für eine Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin infrage kommen.

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: 4. Februar 2021):

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

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

Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen waren von der Studie CASPIAN ausgeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. März 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin + Etoposid</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Carboplatin + Etoposid</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13,4	1	13,4

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>					
Durvalumab	1.500 mg	1.500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg-	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etoposid	80 mg/m ² = 152 mg - 100 mg/m ² = 190 mg	152 mg - 190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>					
Durvalumab	1.500 mg	1.500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 mg
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg -	1 x 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 150 mg + 4 x 600 mg
	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 50 mg + 2 x 150 mg + 1 x 600 mg	4	4 x 50 mg + 8 x 150 mg + 4 x 600 mg
Etoposid	80 mg/m ² = 152 mg - 100 mg/m ² = 190 mg	152 mg - 190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Durvalumab	1.500 mg	1.500 mg	3 x 500 mg	10	30 x 500 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Cisplatin + Etoposid ³					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg -	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
Carboplatin + Etoposid ⁴					
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg	1 x 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg

³ Belani CP et al., Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2005; 16(7): 1069-1075

⁴ Socinski, M et al., Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology:official journal of the American Society of Clinical Oncology. 27. 4787-92. 10.1200/JCO.2009.23.1548.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid ⁵					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	4	4 x 1.200 mg
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg	1 x 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 150 mg 4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	13,4	13,4 x 1.200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2.470,63 €	1,77 €	137,82 €	2.331,04 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	83,86 €	1,77 €	9,22 €	72,87 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,46 €	1,77 €	4,61 €	41,08 €

⁵ Liu SV. et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):619-630.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1.200 mg	1 IFK	4.128,95 €	1,77 €	232,53 €	3.894,65 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	83,86 €	1,77 €	9,22 €	72,87 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,46 €	1,77 €	4,61 €	41,08 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	4	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	37,66 €	1,88 €	3,22 €	32,56 €	4	48,72 € - 83,33 €
	6 x 1.000 ml	30,23 €	1,51 €	2,47 €	26,25 €		
	1 x 1.000 ml	9,21 €	0,46 €	0,67 €	8,08 €		
	1 x 500 ml	6,96 €	0,35 €	0,48 €	6,13 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 15. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 23. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2020 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 30. Dezember 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. Februar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. März 2021 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 23. März 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2021 16. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken