

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 5. Oktober 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>20</b>

## **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 die 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 7. November 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Durvalumab u. a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC)“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Durvalumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums Zulassungen für insgesamt drei neue Anwendungsgebiete zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Für zwei der drei neuen Anwendungsgebiete erwartete der pharmazeutische Unternehmer die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit dem Wirkstoff Tremelimumab. Der Einsatz von Durvalumab in diesen beiden neuen Anwendungsgebieten setzt damit notwendig neben den entsprechenden

Zulassungsentscheidungen auch das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab voraus. Aus diesem Grund bestimmte sich der Zeitpunkt für die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung von

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Anwendungsgebiet B) sowie
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen (Anwendungsgebiet C)

in diesen neuen Anwendungsgebieten auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab. Die Erstzulassung für das Arzneimittel Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab erwartete der pharmazeutische Unternehmer 2023 im 1. Quartal und plante das erstmalige Inverkehrbringen in Deutschland zum 1. April 2023.

In seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Beginn der Bewertungsverfahren zu den neuen Anwendungsgebieten B und C auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des notwendigen Kombinationspartners Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC)“ hat Durvalumab die Zulassungserweiterung 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) am 16. Dezember 2022 erhalten. Die Zulassung für Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab in den Anwendungsgebieten B und C erfolgte am 20. Februar 2023, Imjudo wurde am 1. April 2023 erstmals in der Großen-Deutschen-Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) gelistet. Entsprechend des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Durvalumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens am 1. April 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. März 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.10.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin:**

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nicht-medikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Durvalumab sind im zu betrachtenden Anwendungsgebiet derzeit keine Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use, Stand: 24.06.2023): Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege: Systemische, medikamentöse Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin plus Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen, rezidierten oder metastasierten Karzinomen der Gallenblase und/oder Gallenwege.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Insgesamt ist festzustellen, dass die Evidenz für die Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore limitiert ist. Neben Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin sind derzeit keine Arzneimittel zugelassen.

Jedoch geht aus der nationalen S3-Leitlinie sowie internationalen Leitlinien eine deutliche Empfehlung für eine Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin hervor.

Auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird zur Therapie von nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinomen ausgeführt, dass der Standard in der systemischen Erstlinientherapie die Kombination von Cisplatin und Gemcitabin ist, welche durch eine symptomorientierte, supportive Therapie ergänzt wird.

Die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin ist nicht für die Behandlung bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege zugelassen, kann aber als „Off-Label-Use“ verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind.

In der Gesamtschau hat der G-BA daher Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Durvalumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 vorgelegt.

TOPAZ-1 ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verglichen wird. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom eingeschlossen. Diese dürften zuvor keine systemische Therapie für die fortgeschrittene, nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit vorheriger kurativer Chemotherapie oder Bestrahlung konnten beim Vorliegen eines Krankheitsrezidivs eingeschlossen werden, wenn die Therapie mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen war.

Es wurden 810 Patientinnen und Patienten in die TOPAZ-1 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 405) oder einer Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (N = 405) randomisiert zugeteilt. Die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten basiert auf 2 gepoolten Kohorten. Eine globale Kohorte mit 685 Patientinnen und Patienten (341 im Interventionsarm, 344 im Kontrollarm) und eine China-Erweiterungskohorte mit 125 Patientinnen und Patienten (64 im Interventionsarm, 61 im Kontrollarm).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen Krankheitsstatus (initial nicht resezierbar vs. Rezidivkrankung) und primärer Tumorlokalisation (intrahepatische Gallengangskarzinome vs. extrahepatische Gallengangskarzinome vs. Gallenblasenkarzinome).

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin in einem 3-wöchigen Zyklus an Tag 1 und 8 für 8 Zyklen oder maximal 24 Wochen verabreicht. Im Interventionsarm wurde an Tag 1 des Zyklus zusätzlich Durvalumab gegeben, im Kontrollarm Placebo. Nach Beendigung der Chemotherapie wurde Durvalumab bzw. Placebo als Monotherapie in einem 4-wöchigen Zyklus jeweils an Tag 1 appliziert.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (klinisch oder festgestellt mittels RECIST-Kriterien Version 1.1), inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Ein Wechsel vom Interventions- in den Kontrollarm war nicht möglich.

Die derzeit noch laufende Studie wird in 121 Studienzentren in Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier gepoolte Analysen der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte der Studie TOPAZ-1 auf Basis verschiedener Datenschnitten vorgelegt:

*Datenschnitt der globalen Kohorte vom 11.08.2021:* Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens. Da sich zu diesem Zeitpunkt bereits ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Durvalumab zeigte, stellt dieser Datenschnitt gleichzeitig die finale Analyse dar.

*Datenschnitt der globalen Kohorte vom 25.02.2022:* Hierbei handelt es sich um die Analyse der verlängerten Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der ursprünglich geplanten finalen Analyse.

*Datenschnitt der China-Erweiterungskohorte vom 14.10.2022:* Hierbei handelt es sich um den präspezifizierten Datenschnitt zur Auswertung des Gesamtüberlebens bei demselben Anteil an Ereignissen, bei dem in der globalen Kohorte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde.

Insgesamt werden für die vorliegende Nutzenbewertung die gepoolten Analysen der beiden Kohorten unter Heranziehung folgender Datenschnitte zugrunde gelegt:

- Endpunkte der Kategorie Gesamtüberleben und Nebenwirkung:
  - o globale Kohorte: Datenschnitt vom 25.02.2022
  - o China-Erweiterungskohorte: Datenschnitt vom 14.10.2022
- Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - o globale Kohorte: Datenschnitt vom 11.08.2021
  - o China-Erweiterungskohorte: Datenschnitt vom 14.10.2022

Primärer Endpunkt der Studie TOPAZ-1 war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde in der Studie TOPAZ-1 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der Patient oder die Patientin die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

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 (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-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 (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und PGIS)*

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 sowie dem PGIS erhoben.

#### **EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21**

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.

In dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 zeigt sich für den Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

#### **PGIS (Patient's Global Impression of Severity)**

Der PGIS ist ein patientenberichtetes 1-Item Messinstrument zur Erfassung der Schwere von Symptomen oder Symptomkomplexen auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (sehr schwere Symptome). Die höheren Werte gehen mit einer schwereren Symptomatik der Patientinnen und Patienten einher.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung auf 5 Punkte (schwere Symptome) oder 6 Punkte (sehr schwere Symptome) vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.

Es zeigt sich für den PGIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Symptomatik sowie des Gesundheitszustands wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie TOPAZ-1 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BIL21 erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für keine der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zeigt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbruch aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UE*

#### *Immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE $\geq 3$ )*

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen zu immunvermittelten UE vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurden daher Auswertungen auf der Grundlage der in der Studie TOPAZ-1 präspezifizierten UE von speziellem Interesse (AESI) zu den immunvermittelten SUE und immunvermittelten schweren UE herangezogen. Für die AESI in der gepoolten Kohorte lagen im Dossier jedoch ausschließlich Ergebnisse vor, in die zusätzlich, entgegen der Prädefinition, die standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs) Erkrankungen der Leber, biliäre Erkrankungen und hämatopoetische Zytopenien eingingen. Diese SMQ bilden teilweise Symptome der Grunderkrankung und Nebenwirkungen der Chemotherapie ab. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weitere Analysen der AESI ohne Einschluss der oben genannten SMQs für die gepoolte Kohorte vorgelegt. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für die immunvermittelten SUE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Fieber (SUEs), Anämie (SUEs) und Cholangitis (schwere UEs)*

Für die spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), Fieber (SUE), Anämie (SUE) und Cholangitis (schwere UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin liegen Ergebnisse aus der Studie TOPAZ-1 für den Vergleich gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und PGIS) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder Vorteile noch Nachteile. Im Detail liegen bei den Nebenwirkungen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine bewertungsrelevanten Nachteile in anderen Endpunktkategorien gegenüber.

Im Ergebnis wird für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (BTC) ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie TOPAZ-1.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Auch für die weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wird das jeweilige endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Durvalumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie TOPAZ-1 für den Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Die erzielte Überlebenszeitverlängerung wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Für die Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin weder Vorteile noch Nachteile. Im Detail liegen bei den Nebenwirkungen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Basierend auf dem Vorteil im Gesamtüberleben wird in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgestellt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind unterschätzt.

Die maßgeblichen Gründe hierfür sind die die Beschränkung auf das UICC-Tumorstadium IV und die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit mehreren unterschiedlich lokalisierten biliären Karzinomen.

#### **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: 20. September 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf)

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

### 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin				
Durvalumab	<u>Zyklus 1 – 8:</u> Tag 1 eines 21-Tage Zyklus  <u>Ab Zyklus 9:</u> Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	<u>1. Jahr</u> 15,0	1	<u>1. Jahr</u> 15,0
Gemcitabin	<u>Zyklus 1 – 8:</u> Tag 1 und 8 eines 21-Tage Zyklus	8,0	2	16,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	Zyklus 1 – 8: Tag 1 und 8 eines 21-Tage Zyklus	8,0	2	16,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)				
Cisplatin	Zyklus 1 – 8: Tag 1 und 8 eines 21-Tage Zyklus	8,0	2	16,0
Gemcitabin	Zyklus 1 – 8: Tag 1 und 8 eines 21-Tage Zyklus	8,0	2	16,0

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>2</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	15,0	45,0 x 500 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitt sverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	25 mg/m <sup>2</sup> KOF = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	16,0	16,0 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	16,0	16,0 x 2 000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Cisplatin	25 mg/m <sup>2</sup> KOF = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	16,0	16,0 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	16,0	16,0 x 2 000 mg

#### 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 (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	206,55 €	1 958,83 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023

#### 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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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.



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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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 9. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Mit Beschluss vom 15. Dezember 2022 hat der G-BA den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Beginn der Bewertungsverfahren zu zwei weiteren neuen Anwendungsgebieten zu Durvalumab (Anwendungsgebiet B: Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) sowie

Anwendungsgebiet C: Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC (ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen) auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des in den gegenständlichen Anwendungsgebieten nach der Zulassung für den Einsatz vorausgesetzten Kombinationspartners mit dem Wirkstoff Tremelimumab gem. § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. Das Arzneimittel Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab wurde am 1. April 2023 erstmalig In-Verkehr gebracht.

Am 29. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2023 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 29. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. September 2023 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 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. September 2023 20. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken