

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Durvalumab
(neues Anwendungsgebiet, biliäre Tumore, Erstlinie,
in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin)**

veröffentlicht am 3. Juli 2023

Vorgangsnummer 2023-04-01-D-920

IQWiG Bericht Nr. 1590

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Durvalumab (Imfinzi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Symptomatik
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 3. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Ausmaß des Zusatznutzens
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) betrifft ein neues Anwendungsgebiet. Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wurde jetzt zugelassen bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Cisplatin + Gemcitabin	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei fortgeschrittenen, biliären Tumoren besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Bisheriger Standard der systemischen Therapie war die Kombination Cisplatin / Gemcitabin. Dem entspricht auch die für dieses Verfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Bei der medikamentösen antineoplastischen Therapie für nicht resezierbarer oder metastasierter , biliären Tumoren besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Bisheriger Standard der systemischen Therapie war die Kombinations-Chemotherapie Cisplatin / Gemcitabin. Dem entspricht auch die für dieses Verfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist TOPAZ-1, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin gegenüber Cisplatin / Gemcitabin.
- Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,76; Median 1,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Median 1,7 Monate).
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Durvalumab nicht gesteigert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie verbessert die Prognose von Pat. mit fortgeschrittenen, biliären Tumoren und ist der neue Standard in dieser Indikation.

2. Einleitung

Maligne biliäre Tumoren sind selten; sie machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Der Begriff maligne biliäre Tumoren beinhaltet Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase [1-3].

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann in Abhängigkeit vom Stadium, der Patientenselektion sowie dem Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation).

Beim lokal fortgeschrittenen, biliären Karzinom wird zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren differenziert. Bei nicht-resektablen oder metastasierten biliären Tumoren wird die systemische, anti-neoplastische Therapie empfohlen.

3. Stand des Wissens

Für die palliative Erstlinientherapie bei europäischen Pat. ist der Behandlungsstandard durch die britische ABC-02 Studie definiert. In dieser bislang einzigen Phase III-Studie für Pat. in der Erstlinientherapie mit biliären Tumoren (intra/extrahepatische, Gallenblasen- und Ampullenkarzinome) führte eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Median 3,6 Monate; HR 0,64; $p < 0,001$) gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie. Hierbei wurde mit der Kombination von Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 sowie Wiederholung an Tag 22 ein gut verträgliches Therapieschema verwendet. So zeigte sich kein Unterschied in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin/Cisplatin vs Gemcitabin 1,5 % vs 1%; $p = 0,83$) sowie von Übelkeit (4,0% vs 3,5%; $p = 0,78$) und Erbrechen (5,1 vs 5,5%; $p = 0,65$) [4]. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten japanische Phase II Studie untermauert (3,5 Monate, HR 0,69, $p = 0,139$) [5].

Bei Pat. mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2) kann alternativ eine Gemcitabin- Monotherapie erfolgen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden.

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine Wirksamkeit bei sehr unterschiedlichen Malignomen des Gastrointestinaltraktes. Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Inhibitor. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Gemcitabin / Cisplatin / Durvalumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie fortgeschrittener biliärer Tumoren mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ⁴)	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Dossier Oh, 2022 [6]	nicht resektabel, nicht vorbehandelt	Cisplatin / Gemcitabin	Cisplatin / Gemcitabin + Durvalumab	810	17,1 vs 24,4 ⁶ 1,59 ⁷ $p = 0,009$	5,7 vs 7,2 0,76 ⁷ $p = 0,0005$	10,9 vs 12,6 0,77 $p = 0,0008$
Kelley, 2023 [7]	nicht resektabel, nicht vorbehandelt	Cisplatin / Gemcitabin	Cisplatin / Gemcitabin + Pembrolizumab	1069		5,6 vs 6,5 0,86 ⁷ $p = 0,025$	10,9 vs 12,7 0,83 $p = 0,0034$

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median Monaten;

⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für für Neue Therapie;

Aufgrund der Daten aus der TOPAZ-1-Studie wurde Durvalumab von der FDA im September 2022, von der EMA im Dezember 2022 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist TOPAZ-1, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasste 810 Pat. Die Gesamtstudie setzt sich aus zwei Kohorten zusammen:

- Globale Kohorte 685 Pat.
- China-Erweiterungskohorte 125 Pat.

Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Mehrzahl der Pat. wurde in Asien rekrutiert (63,1%).

Die Datenschnitte für das Dossier erfolgten am 11. August 2021 und am 25. Februar 2022 für die globale Kohorte und am 14. Oktober 2022 für die China-Erweiterungskohorte. Daten der globalen Kohorte wurden publiziert [6].

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen

Der G-BA hat keine Subgruppe gebildet. Die ZVT mit Cisplatin / Gemcitabin entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von TOPAZ-1. Durch die Kombination mit Durvalumab wurde die Gesamtüberlebenszeit gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (HR 0,77; p = 0,0008). In der globalen Kohorte lag die HR bei 0,80 mit einem p-Wert von 0,021 [6].

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Durvalumab steigerte die Ansprechrate auf 24,4% gegenüber 17,1% im Standard-Arm. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde ebenfalls signifikant verlängert, mit 5,7 vs 7,2 Monate (HR 0,76; p = 0,0005)

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ BIL21 erhoben. Hier zeigten sich in allen Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag in den beiden Studienarmen etwa gleich hoch mit 62,7 vs 64,9%. Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen unter Durvalumab betrug 12,7%. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin bei 13,0% vs 15,2% unter Cisplatin / Gemcitabin. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug 3,6% im Durvalumab- vs 4,1% im Kontroll-Arm.

4. 3. 3. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Relevante Parameter der Morbidität wie Ansprechrate und progressionsfreies Überleben werden aus methodischen Gründen nicht bewertet. Der Bericht wurde ohne

Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1 für Durvalumab: 4

6. Kombinationstherapie

Durvalumab wird regelhaft in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination der Standardchemotherapie Cisplatin / Gemcitabin mit Durvalumab ist wirksamer als die bisherige, alleinige Chemotherapie. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Durvalumab:

Endpunkte

Die Ergebnisse von TOPAZ-1 in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, das progressionsfreie Überleben und die Ansprechraten zeigen alle eine gleichsinnige Verbesserung der Parameter. Die Nachbeobachtungszeiten sind noch relativ kurz. Dadurch ist der Einfluss von Durvalumab auf die Überlebensrate nach mehreren Jahren noch nicht sicher zu bewerten.

Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren

Im April 2023 wurden auch die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-966 zum Einsatz eines anderen Checkpoint-Inhibitors, Pembrolizumab, in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin vorgestellt und publiziert [7]. Die Daten der medianen Überlebenszeiten sind fast identisch mit denen von TOPAZ-1, sowohl im Durvalumab- als auch im Placebo-Arm. Diese Ergebnisse unterstützen die Interpretation einer Wirksamkeit additiver Immuntherapie. Allerdings war die berichtete Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in KEYNOTE-966 nicht statistisch signifikant.

Nebenwirkungen

Die große Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist durch die Platin-haltige Chemotherapie bedingt. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch Durvalumab nicht signifikant gesteigert. Beim Management immunvermittelter Ereignisse gelten dieselben Empfehlungen wie bei anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2018. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>

2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juli 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf
3. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@_@guideline/html/index.html
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 8. April 2010;362(14):1273–81, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa0908721
5. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 103:469–474, 2010. DOI:10.1038/sj.bjc.6605779
6. Oh, DY, He AR Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. N Engl J Med June 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
7. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al.: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEY-NOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 401:1853-1865, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen) und Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover) erarbeitet.