

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Etoposid mit entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Chemotherapie genannt) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Chemotherapie^a

Indikation ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass bei Patienten, welche auf die vorausgegangene Chemotherapie ^a angesprochen haben eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wird. Die Gabe von insgesamt mindestens 4 Zyklen Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin ist gemäß G-BA adäquat. c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union International Contre le Cancer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten Option und wählt Etoposid kombiniert mit entweder Carboplatin oder Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CASPIAN) mit 2 Kohorten (Global und China) vor.

Studiencharakteristika

Die Studie CASPIAN ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (Interventionsarm) gegenüber Chemotherapie (Vergleichsarm). In die Studie wurden 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. Patientinnen und Patienten mit vorheriger Strahlentherapie der Brust (bezogen auf jegliches Stadium) oder geplanter konsolidierender Strahlentherapie der Brust waren ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese zu Studienbeginn entweder asymptomatisch oder zuvor behandelt und mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Behandlung mit Steroiden und Antikonvulsiva waren. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) bzw. World Health Organization Performance Status (WHO-PS) 0 oder 1 betragen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor. 268 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und 269 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Chemotherapie randomisiert zugeteilt.

In beiden Kohorten erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm über insgesamt 4 Zyklen Durvalumab jeweils gefolgt von Carboplatin oder Cisplatin. Die Gabe von Etoposid erfolgte in 3 Dosen je an Tag 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus. Ab Zyklus 5 wurde die Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie fortgesetzt (Erhaltungstherapie). Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten über insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie nach identischem Schema wie im Interventionsarm. Im Zyklus 5 und 6 konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Die Anwendung der Wirkstoffe entspricht weitgehend den Empfehlungen der Leitlinie und Vorgaben der Fachinformation.

Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten bis zur Progression Therapien im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlung, die im Studienbericht als Best supportive Care (BSC) bezeichnet sind.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes, konnte die Behandlung auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Primärer Endpunkt der Studie CASPIAN war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Kohorte in China

Nach Angabe des pU erfolgte zum Zwecke der Zulassung in China eine Rekrutierung von Patientinnen und Patienten aus China und Taiwan. Im Rahmen dessen wurden 61 Patientinnen und Patienten dem Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Die Rekrutierung erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte in eine separate Kohorte. Die Patientinnen und Patienten wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch separat ausgewertet.

Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen nur bei Vorliegen von asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen

In der globalen Kohorte wiesen 10 %, in der Kohorte in China 15,5 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf. Es wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen in die Studie CASPIAN eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob sich die in der Studie CASPIAN beobachteten Effekte auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen lassen.

Limitationen der Studie

Die Auswertungen der Ergebnisse der Studie CASPIAN werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, diese Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

- Laut S3-Leitlinie sollen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin erhalten. Es existiert jedoch keine Evidenz, die zeigt, dass 6 Zyklen gegenüber 4 Zyklen Chemotherapie hinsichtlich der Mortalität überlegen sind. In der Studie CASPIAN war die Chemotherapie im Interventionsarm gemäß Fachinformation von Durvalumab auf maximal 4 Zyklen begrenzt. Im Vergleichsarm konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Dosen Chemotherapie zu Zyklus 5 und 6 verabreicht werden. Insgesamt erhielten rund 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 6 Zyklen Chemotherapie. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, nach welchen Kriterien die Patientinnen und Patienten ausgewählt wurden, die 6 Zyklen Chemotherapie erhielten. Es ist daher unklar, ob eine Therapie mit 6 Zyklen Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten adäquat war oder sie in der Studie potenziell übertherapiert wurden. Es ist möglich, dass diese Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext nur 4 bis 5 Zyklen Chemotherapie erhalten hätten. Die mögliche Übertherapie im

Vergleichsarm kann sich auf die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte auswirken.

- Laut S3-Leitlinie sollen Patientinnen und Patienten, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben, im Anschluss eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) erhalten. Eine PCI war laut Studienprotokoll ausschließlich im Vergleichsarm erlaubt, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes klinisch angezeigt war. Im Interventionsarm wurde gemäß Studienprotokoll keine PCI durchgeführt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Studie CASPIAN im Vergleichsarm eine PCI erhielten, war mit 8,2 % in der globalen Kohorte und 0 % in der Kohorte in China (gemessen an dem hohen Anteil von Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn und der hohen Ansprechrate auf die Chemotherapie) gering. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele dieser Patientinnen und Patienten die PCI im Anschluss an die Chemotherapie erhielten bzw. ob die PCI als Folgetherapie durchgeführt wurde. Es bleibt somit fraglich, ob die PCI in der Studie CASPIAN bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen sie angezeigt gewesen wäre, auch durchgeführt wurde.
- Die konsolidierende und palliative Thoraxbestrahlung (auch thorakale Nachbestrahlung genannt) war in der Studie CASPIAN durch das Verbot der Strahlentherapie der Brust im Studienprotokoll in beiden Armen bis zur Progression bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie untersagt. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit einer bereits zu Studienbeginn geplanten konsolidierenden Strahlentherapie der Brust von vorneherein von der Studie ausgeschlossen. Laut S3-Leitlinie gibt es Hinweise, dass die konsolidierende Strahlentherapie des Primärtumors für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung nach Abschluss der Chemotherapie die Überlebenszeit verlängern kann. Des Weiteren empfiehlt die S3-Leitlinie, die Indikation für eine palliative Strahlentherapie des Primärtumors bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender lokaler Tumorkontrolle, mit chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Komplettelektase oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in lungenangrenzende Organe zumindest zu prüfen. Der generelle Ausschluss dieser Begleitbehandlung in der Studie CASPIAN erscheint daher nicht gerechtfertigt.

Datenschnitte und vorliegende Auswertungen

Für die Nutzenbewertung liegt eine Metaanalyse auf Basis der patientenindividuellen Daten vor (IPD-Metaanalyse). Die Auswertung erfolgte auf Basis eines Modells mit festem Effekt. Für die globale Kohorte geht der Datenschnitt vom 27.01.2020 und für die Kohorte in China der Datenschnitt vom 06.01.2020 ein.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft, für alle anderen Endpunkte als hoch.

Die oben beschriebenen Limitationen der Studie führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie CASPIAN gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Durvalumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Symptomatik, den Endpunkt Gesundheitszustand, sowie Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen jeweils keine relevanten Gruppenunterschiede vor. Daraus ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für das Instrument Patient's Global Impression of Change (PGIC) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen der globalen Kohorte und der Kohorte in China. In der globalen Kohorte zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt in der globalen Kohorte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für die Kohorte in China liegen für immunvermittelte SUEs keine Effektschätzungen, keine Kaplan-Meier-Kurven und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich. Die Verwendung eines anderen statistischen Tests (z. B. nicht stratifizierter Log-Rank-Test) würde eine Prüfung auf statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen in der Kohorte in China ermöglichen. Da in der globalen Kohorte kein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Frauen liegt für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Effektschätzung und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich.

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. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es zeigen sich in der Gesamtschau sowohl positive als auch negative Effekte von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt SUEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen).

Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Hypertonie in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für Frauen zeigt sich zudem ein deutlicher numerischer Nachteil beim Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). Jedoch liegen für die Frauen keine verwertbare Effektschätzung und kein p-Wert vor, die eine Einschätzung der statistischen Signifikanz erlauben. Dadurch kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass ein höherer Schaden von Durvalumab vorliegt, der Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Frauen hat. Dies führt dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Frauen insgesamt als nicht quantifizierbar angesehen wird.

Zusammenfassend gibt es für Männer mit kleinzelligem Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen mit kleinzelligem Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab.

Tabelle 3: Durvalumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ^c	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Frauen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
<p>a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie CASPIAN wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.