

## I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom in der Erstlinientherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin <sup>b</sup>	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Fragestellung des G-BA.

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 den Einschlusskriterien des pU.

### Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin wird die Studie TOPAZ-1 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin in der Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten

biliären Karzinom. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor keine systemische Therapie für dieses Stadium der 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. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten musste einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen sowie eine normale Knochenmarks- und Organfunktion vorliegen. Aufgrund dieser Kriterien liegen aus der Studie TOPAZ-1 keine Daten für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen sowie mit einem ECOG-PS > 1 vor.

Insgesamt wurden in die Studie TOPAZ-1 810 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (für eine ausführliche Beschreibung siehe weiter unten) eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 405 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 405 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstatus (initial inoperabel oder rezidivierend) und nach primärer Tumorlokalisation (intra-, extrahepatisch Gallengangskarzinome oder Gallenblasenkarzinome).

Die Patientinnen und Patienten erhielten in beiden Armen eine Chemotherapie aus Cisplatin + Gemcitabin in einem 3-wöchigen Zyklus an Tag 1 und 8 für 8 Zyklen oder maximal 24 Wochen. Im Interventionsarm wurde an Tag 1 des Zyklus zusätzlich Durvalumab verabreicht, im Kontrollarm Placebo. Nach Beendigung der Chemotherapie wurde Durvalumab bzw. Placebo als Monotherapie in einem 4-wöchigen Zyklus jeweils an Tag 1 verabreicht.

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

### ***Kohorten der Studie TOPAZ-1***

Für die Nutzenbewertung legt der pU eine auf Basis der patientenindividuellen Daten gepoolte Analyse zweier Kohorten, der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte vor. Nach Angabe des pU erfolgte die separate Rekrutierung der Erweiterungskohorte zum Zweck der Zulassung von Durvalumab in China. Die Rekrutierung der China-Erweiterungskohorte erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte. Für Patientinnen und Patienten der China-Erweiterungskohorte und der globalen Kohorte galten nahezu identische Studienprotokolle und Statistische Analysepläne (SAP).

In der globalen Kohorte wurden 685 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 341 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 344 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Im Rahmen der China-Erweiterungskohorte wurden 125 Patientinnen und

Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt, 64 Patientinnen und Patienten dem Interventions- und 61 dem Vergleichsarm.

Der pU legt in seinem Dossier weder den Studienbericht für die China-Erweiterungskohorte vor, noch werden in Modul 4 Daten für die beiden Kohorten separat dargestellt. Der pU macht auch keine Angaben dazu, warum für die chinesische Kohorte (Datenschnitt 14.10.2022) noch kein Studienbericht vorliegt.

### ***Datenschnitte und vorliegende Auswertungen***

Für die beiden Kohorten der Studie TOPAZ-1 wurden die Datenschnitte getrennt geplant und durchgeführt. Die für die jeweiligen Kohorten verfügbaren Datenschnitte bzw. Datenschnitte, die in die gepoolten Auswertungen eingehen, werden im Folgenden dargestellt.

Verfügbare Datenschnitte der globalen Kohorte im Dossier:

- Datenschnitt vom 11.08.2021: präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens, geplant nach ca. 397 Ereignissen. 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 vom 25.02.2022: Analyse der verlängerten Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der ursprünglich geplanten finalen Analyse.

Geplant war für die globale Kohorte eine finale Analyse nach etwa 496 Ereignissen zum Gesamtüberleben. Da die Interimsanalyse vom 11.08.2021 jedoch bereits ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Durvalumab zeigte, stellt diese Analyse gemäß Studienprotokoll die finale Analyse der Studie dar. Nach diesem Datenschnitt wurde durch eine Protokolländerung eine verlängerte Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen eingeführt. Der Datenschnitt vom 25.02.2022 erfolgte etwa zu dem Zeitpunkt, an dem die ursprünglich geplante finale Analyse hätte stattfinden sollen. De facto wurde der Zeitpunkt (die notwendige Ereigniszahl) dieses Datenschnitts daher bereits vor Studienbeginn festgelegt.

Verfügbare Datenschnitte der China-Erweiterungskohorte:

- Datenschnitt vom 14.10.2022: präspezifizierter Datenschnitt zur Auswertung des Gesamtüberlebens bei demselben Anteil an Ereignissen, bei dem in der globalen Kohorte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde.

Die in Modul 4 vorgelegte gepoolten Analysen der beiden Kohorten basiert für die verschiedenen Endpunkte auf folgenden Datenschnitten:

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

Die vom pU vorgelegten gepoolten Analysen der beiden Kohorten werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TOPAZ-1 als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und PGIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) wird als hoch eingestuft, aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingingen, lag in beiden Therapiearmen ein stark sinkender Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen unvollständige Beobachtungen vor, da die Nachbeobachtung nicht vollständig erfolgte. Die Abbruchgründe sind dabei potenziell informativ und unterscheiden sich zudem teilweise zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])*

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik (EORTC Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Specific Module 21 [EORTC QLQ-BIL21])*

#### *Schwierigkeiten mit der Drainage*

Für den Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin zwischen den Behandlungsgruppen. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

#### *Schmerzen, Fatigue, Gelbsucht, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und*

#### *Nebenwirkungen der Behandlung*

Für die Endpunkte Schmerzen, Fatigue, Gelbsucht, Schwierigkeiten der Nahrungsaufnahme und Nebenwirkungen der Behandlung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik (Patient's Global Impression of severity [PGIS])*

Für den Endpunkt PGIS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])*

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21*

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Nebenwirkungen**

##### *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbrüche wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs Abbrüche wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Immunvermittelte SUEs und immunvermittelten schwere UEs (CTCAE 3-4)*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 bis 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Spezifische UEs*

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

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Fieber (SUEs), Anämie (SUEs) und Cholangitis (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Auf der Seite der negativen Effekte zeigen sich für die spezifischen UEs Fieber (SUE), Anämie (SUE), Cholangitis (schweres UE) und Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen bzw. beträchtlichen Schaden.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinom in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

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

Tabelle 3: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin <sup>b</sup> vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Vor dem Hintergrund der im Interventionsarm durchgeführten Therapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbidität und dem Allgemeinzustand für eine intensive Kombinationschemotherapie geeignet sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.