

Durvalumab (biliäres Karzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-26

Version: 1.0

Stand: 28.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1590

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (biliäres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.03.2023

Interne Projektnummer

A23-26

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Frank Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Wibeke Wothge
- Merlin Bittlinger
- Tobias Effertz
- Tatjana Hermanns
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Christoph Schürmann

Schlagwörter

Durvalumab, Gemcitabin, Cisplatin, Gallenwegstumoren, Nutzenbewertung, NCT03875235

Keywords

Durvalumab, Gemcitabine, Cisplatin, Biliary Tract Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03875235

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) 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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph Frank	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studie	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.31
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.31
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.45
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.46
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.51
I 6 Literatur	I.53
I Anhang A Suchstrategien.....	I.55
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.56
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.70
I Anhang D Ergebnisse zu den immunvermittelten Nebenwirkungen.....	I.80
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.82

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin... I.8	I.8
Tabelle 3: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin. I.15	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.24
Tabelle 9: Charakterisierung der gepoolten Kohorten sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.25
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.27
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (Studie TOPAZ-1)	I.29
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.30
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.32
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.37
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität,– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.39
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.42
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)	I.47

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	I.51
Tabelle 19: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.52
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.70
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.74
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.75
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.76
Tabelle 24: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.80
Tabelle 25: Häufige immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.81
Tabelle 26: Häufige immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.81

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Datenschnitt 25.02.2022 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.58
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.58
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.59
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.59
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.60
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.60
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.61
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.61
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.62
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gelbsucht (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.62
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.63

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.63
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.64
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIS (erste Verschlechterung auf 5 oder 6 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.64
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.65
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstaus (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.65
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.66
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.66
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.67
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.67
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.68
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Angst (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.68
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sorge um Gewichtsverlust (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte	I.69

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
eCCA	extrahepatisches Gallengangskarzinom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBC	Gallbladdercancer (Gallenblasenkrebs)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
iCCA	intrahepatisches Gallengangskarzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Peto-OR	Peto Odds Ratio
PGIS	Patient's Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-BIL21	Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladdercancer Specific Module 21
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SAP	Statistischen Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 ^a
Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ^b	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 ≥ 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 ^a	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 ^b 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ^b	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 Festlegung 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 04.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 03.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 02.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab (letzte Suche am 05.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 12.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
D933AC00001 (TOPAZ-1 ^d)	ja	ja	nein	ja ^e [2]	ja [3-6]	ja [7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Es liegt kein Studienbericht für die China-Erweiterungskohorte vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie TOPAZ-1 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TOPAZ-1	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom in der Erstlinienbehandlung oder wenn nach adjuvanter Chemotherapie (> 6 Monate seit Beendigung) ein Rezidiv auftrat ECOG-PS ≤ 1 	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 405) ^b Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 405) ^b	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> Durvalumab: bis zur bestätigten Krankheitsprogression (RECIST Version 1.1), klinischen Progression, inakzeptabler Toxizität oder bis zu einem anderem Abbruchkriterium Gemcitabin / Cisplatin: maximal 8 Zyklen Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie	121 Zentren in Argentinien, Bulgarien, Chile, China, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Thailand, Taiwan, Türkei, USA, 04/2019 - laufend Datenschnitte globale Kohorte: <ul style="list-style-type: none"> 11.08.2021^d 25.02.2022^e Datenschnitte Erweiterungs-kohorte: <ul style="list-style-type: none"> 14.10.2022^f 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten basiert auf 2 gepoolten Kohorten. Die globale Kohorte mit 685 Patientinnen und Patienten, 341 im Interventionsarm und 344 im Kontrollarm und die China-Erweiterungskohorte mit insgesamt 125 Patientinnen und Patienten, 64 im Interventionsarm und 61 im Kontrollarm.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. a priori geplanter Datenschnitt für Endpunkte der Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen der globalen Kohorte</p> <p>e. Datenschnitt der verlängerten Nachbeobachtung für Endpunkte der Endpunktkategorien Gesamtüberleben und Nebenwirkungen der globalen Kohorte</p> <p>f. geplanter finaler Datenschnitt der China-Erweiterungskohorte für die Endpunkte der Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TOPAZ-1	<p><u>8 Zyklen</u> Durvalumab 1500 mg^a, i. v. alle 21 Tage + an Tag 1 und 8 alle 21 Tage:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. ▪ Cisplatin 25 mg/m² KOF i. v. <p><u>Erhaltungstherapie</u> ab Zyklus 8 nach Therapiebeginn Durvalumab Monotherapie 1500 mg^b i. v. an Tag 1 eines 4-Wochen-Zyklus</p>	<p><u>8 Zyklen</u> Placebo, i. v. alle 21 Tage + an Tag 1 und 8 alle 21 Tage:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin 1000 mg/m² i. v. KOF ▪ Cisplatin 25 mg/m² i. v. KOF <p><u>Erhaltungstherapie</u> ab Zyklus 8 nach Therapiebeginn Placebo Monotherapie i. v. an Tag 1 eines 4-Wochen- Zyklus</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Behandlung erfolgte bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression per RECIST Version 1.1, Behandlung mit Durvalumab / Placebo konnte aber nach prüfärztlichem Ermessen weitergeführt werden, wenn die Patientinnen und Patienten davon klinisch profitierten. ▪ Falls die Chemotherapie aufgrund von Toxizität abgesetzt wurde, konnte die Behandlung mit Durvalumab / Placebo fortgesetzt werden, sobald sich die Toxizität auf CTCAE ≤ Grad 2 abschwächte. ▪ Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich. Dosisanpassungen: Eine Dosisreduktion war nur für Cisplatin und Gemcitabin erlaubt. <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische adjuvante Chemotherapie und / oder Bestrahlung mit kurativer Absicht > 6 Monate vor Randomisierung <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere monoklonale Antikörper wie PD-1-, PD-L1- oder CTLA-4-Inhibitoren ▪ systemische immunsuppressive Therapien 14 Tage vor der 1. Studienmedikation (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden < 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) ▪ operative Eingriffe nach prüfärztlichem Ermessen < 28 Tage vor der ersten Studienmedikation ▪ Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika, Ernährungsunterstützung, Korrektur von Stoffwechselstörungen, optimierte Symptomkontrolle und Schmerztherapie (inkl. Bestrahlung von nicht-Ziel-Läsionen) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jede andere gleichzeitig verabreichte Chemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie sowie biologische oder hormonale Therapie zur onkologischen Behandlung als die Prüftherapie ▪ systemische immunsuppressive Therapie (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden < 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) ▪ EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ Lebendimpfstoffe bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ Kräuter und natürliche Heilmittel mit evtl. immunmodulierenden Effekten im Interventionsarm nur nach Zustimmung des Sponsors 		
<p>a. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg erhielten Durvalumab in einer gewichtsabhängigen Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht.</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		

Die Studie TOPAZ-1 ist 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. Die Anwendung der Wirkstoffe entspricht in beiden Behandlungsarmen den Vorgaben der Fachinformationen [8-10].

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (klinisch oder festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis

zum Tod. Abweichend von der Zulassung von Durvalumab konnte nach prüfärztlichem Ermessen über den Progress nach [RECIST]-Kriterien hinaus mit Durvalumab bzw. Placebo weiterbehandelt werden, sofern nach Beurteilung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen für Patientinnen und Patienten bestand. Ein Wechsel der Behandlung der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf die Behandlung im Interventionsarm war nicht möglich.

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 darauf basierende 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. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass dieser Datenschnitt ein relevant höheres Verzerrungspotenzial hat als der Datenschnitt vom 11.08.2021.

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 vorgelegten gepoolten Analysen der beiden Kohorten, basieren für die verschiedenen Endpunkte auf folgenden Datenschnitten:

- Endpunkte der Kategorie Gesamtüberleben und Nebenwirkung:
 - 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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
TOPAZ-1	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-BIL21, PGIS) Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21)	bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bei Behandlungsabbruch wegen Progression; bei Abbruch aus anderen Gründen bis zur Progression, Tod, Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie
<p>a. Bei Abbruch oder Vollendung der Therapie ohne Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1, wurde für die ersten 24 Wochen alle 6 Wochen und dann alle 8 Wochen bis zum Progress, Beginn einer Folgetherapie oder bis zum Tod nachbeobachtet.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIS: Patient's Global Impression of severity; QLQ-BIL21: Quality of life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Specific Module 21; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; PRO-CTCAE : Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage) erhoben wurden. Lediglich Patientinnen und Patienten, die während der gesamten Studie keine Krankheitsprogression aufwiesen bzw. keine Folgetherapie erhalten haben wurden bis zum Tod nachbeobachtet. Der Anteil an Patientinnen und Patienten auf die das zutrifft ist jedoch sehr klein. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Patientenpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der gepoolten Kohorten sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 405	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 405
TOPAZ-1		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10,5)	62 (10,9)
Geschlecht [w / m], %	50,9 / 49,1	48,6 / 51,4
Abstammung, n (%)		
asiatisch	249 (61,5)	262 (64,7)
weiß	131 (32,3)	124 (30,6)
afroamerikanisch oder schwarz	8 (2,0)	6 (1,5)
indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaska	0	1 (0,2)
andere	17 (4,2)	12 (3,0)
Region ^a		
Asien	242 (59,8)	257 (63,5)
Rest der Welt	163 (40,2)	148 (36,5)
ECOG- PS, n (%)		
0	189 (46,7)	185 (45,7)
1	216 (53,3)	220 (54,3)
initial nicht resezierbar, n (%)	329 (81,2)	334 (82,5)
Rezidivkrankung, n (%)	76 (18,8)	70 (17,3)
primäre Tumorlokalisation		
iCCA	236 (58,3)	235 (58,0)
eCCA	73 (18,0)	72 (17,8)
GBC	96 (23,7)	98 (24,2)
Stadium der Erkrankung, n (%)		
lokal Fortgeschritten	55 (13,6)	73 (18,0)
metastasierend	350 (86,4)	331 (81,7)
fehlend	0	1 (0,2)

Tabelle 9: Charakterisierung der gepoolten Kohorten sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 405	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 405
PD-L1-Expression, n (%)		
hoch (TAP ≥ 1 %)	239 (59,0)	251 (62,0)
niedrig / negativ (TAP < 1 %)	119 (29,4)	117 (28,9)
fehlend	47 (11,6)	37 (9,1)
Zahl der Vorangegangenen Chemotherapien, n (%)		
0	381 (94,1)	372 (91,9)
1	23 (5,7)	31 (7,7)
2	1 (0,2)	2 (0,5)
Vorangegangene operative/interventionelle Eingriffe in Zusammenhang mit der untersuchten Erkrankung (außer Stenting und Drainage der Gallenwege) ^a , n (%)		
kurative Chirurgie	75 (18,5)	70 (17,3)
nicht-kurative Chirurgie	25 (6,2)	35 (8,6)
Therapieabbruch, n (%) ^b	336 (83,0) ^d	380 (93,8) ^d
Studienabbruch, n (%) ^c	245 (60,5) ^d	282 (69,6) ^d
<p>a. Patientinnen und Patienten mit mehreren Eingriffen einer Kategorie, werden einmal gezählt. Patientinnen und Patienten mit mehreren Eingriffen in verschiedenen Kategorien werden einmal pro Kategorie gezählt.</p> <p>b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression nach RECIST 1.1 (64 % vs. 71 %) und UEs (8,3% vs. 5,7 %).</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Versterben der Patientinnen und Patienten (98 % vs. 96 %), Abbruch der Therapie durch den Patienten (1 % vs. 4%)</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC: Gallenblasenkrebs; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SD: Standardabweichung; TAP: Tumorzellpositivität; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der gepoolten Kohorten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten kamen aus Asien. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten hatten ein intrahepatisches (58 %), etwa 24 % ein extrahepatisches Gallengangskarzinom und 18 % ein Gallenblasenkarzinom. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Armen wurden mit einem initial nicht resezierbaren Tumor (82 %) diagnostiziert. Vor Studienbeginn erhielten im Interventionsarm 5,7 % der Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm 7,7 % eine kurative Chemotherapie, während kurative Operationen in beiden Armen bei etwa 18 % vor Studienbeginn durchgeführt wurden.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 405	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 405
TOPAZ-1		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Durvalumab / Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		
Median [Min; Max]	5,52 [0,1; 9,0]	5,49 [0,2; 8,1]
Mittelwert (SD)	4,44 (1,84)	4,25 (1,78)
Durvalumab / Placebo + Cisplatin + Gemcitabin und nachfolgender Monotherapie mit Durvalumab / Placebo		
Median [Min; Max]	6,67 [0,1; 24,5]	5,59 [0,2; 21,5]
Mittelwert (SD)	6,87 (4,69)	5,76 (3,61)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	12,45 [0,1; 33,2]	10,68 [0,2; 32,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität ^a		
EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, PGIS		
Median [Min; Max]	5,16 [0,0; 23,2]	4,73 [0,0; 21,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-BIL21		
Median [Min; Max]	4,96 [0,0; 23,2]	4,63 [0,0; 21,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	5,16 [0,0; 23,2]	4,73 [0,0; 21,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-BIL21		
Median [Min; Max]	4,96 [0,0; 23,2]	4,63 [0,0; 21,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^b		
Median [Min; Max]	7,92 [0,1; 31,1]	6,97 [0,2; 26,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 405	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 405
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
a. Datenschnitte der gepoolten Kohorte: 11.08.2021 (globale Kohorte) und 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) b. Datenschnitte der gepoolten Kohorte: 25.02.2022 (globale Kohorte) und 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FAS – Full Analysis Set; ITT – Intention to treat, k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-BIL2128: Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer 21; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS – Safety Analysis Set SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer für die gepoolte Kohorte war in beiden Behandlungsarmen ähnlich, im Interventionsarm etwa 1 Monat länger als im Vergleichsarm (6,67 Monate vs. 5,59 Monate).

Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität war für alle Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch wegen Krankheitsprogression die Beobachtung lediglich bis zu 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation geplant. In der vorliegenden Datensituation ist die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität dennoch vergleichbar.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (Studie TOPAZ-1)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 405	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 405
TOPAZ-1		
Gesamt ^a	171 (42,2)	192 (47,4)
Zytotoxische Chemotherapie	152 (37,5)	165 (40,7)
Taxanchemotherapie	10 (2,5)	17 (4,2)
zielgerichtete Therapie	26 (6,4)	31 (7,7)
Immuntherapie	19 (4,7)	26 (6,4)
Antiangiogene Chemotherapie	4 (1,0)	2 (0,5)
andere	23 (5,7)	35 (8,6)
a. Patientinnen und Patienten können mehrere Therapien erhalten haben. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach Krankheitsprogression war nicht gestattet. Eine Folgetherapie war darüber hinaus in beiden Studienarmen ohne Einschränkung erlaubt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, war in beiden Kohorten zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Insgesamt erhielten 42,2 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 47,4 % im Kontrollarm eine antineoplastische Folgetherapie. Am häufigsten erhielten Patientinnen und Patienten eine zytotoxische Chemotherapie (37,5 % vs. 40,7 %). In deutlich geringerem Umfang wurden zielgerichtete (6,4 % vs. 7,7 %), immunologische (4,7 % vs. 6,4 %) oder antiangiogene (1 % vs. 0,5 %) Folgetherapien eingesetzt. Der Anteil der eingesetzten Therapien war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Der pU stellt die Folgetherapien ausschließlich nach Wirkstoffklassen dar. Für eine detailliertere Einschätzung sind jedoch Angaben zu einzelnen eingesetzten Wirkstoffen notwendig. Insgesamt scheinen die in der Studie TOPAZ-1 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit denen in der S3-Leitlinie dargestellten Therapieoptionen zu sein [11]. Diese empfiehlt nach Versagen der Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit guten Allgemeinzustand ein Therapieregime mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Zusätzlich ist ein molekulares Tumorboard zur Ermittlung möglicher molekulargenetischer Therapieansätze angezeigt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TOPAZ-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die TOPAZ-1-Studie hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werde. Auch die Altersverteilung und das Geschlechterverhältnis spiegele dies wider. Die Studienmedikation und die Folgetherapien seien harmonisch mit den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [11] und entsprächen dem Therapiestandard.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), dem EORTC – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gall Bladder Module 21 (EORTC QLQ-BIL21) und dem Patient’s Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 bis 4)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUES ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{c,d}	Weitere spezifische UEs ^e
TOPAZ-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente
 c. Herangezogen werden jeweils die Ergebnisse zur prädefinierten Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse. Relevant für die Bewertung sind die Ergebnisse der globalen Kohorte (siehe Abschnitt I 4.1).
 d. immunvermittelte schwere UEs sind Operationalisiert als CTCAE 3 bis 4
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Anämie (PT, SUES), Fieber (PT, SUES), Cholangitis (PT, schwere UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIS: Patient's Global Impression of severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BIL21: Quality of life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, QLQ-BIL21 und EQ-5D VAS

Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BIL21) bzw. um 15 Punkte (EQ-5D VAS) vor. Im Studienprotokoll wurde für diese Endpunkte jedoch die Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (an 2 aufeinanderfolgenden Visiten) präspezifiziert. Dabei sollte eine Verschlechterung auch als bestätigt gewertet werden, wenn sie bei der letzten zur Verfügung stehenden Erhebung auftrat. Der pU begründet sein von der Studienplanung abweichendes Vorgehen nicht. Ist die Beobachtungszeit ausreichend lang um eine bestätigte

Verschlechterung erreichen zu können und sind die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ähnlich, ist die Analyse der bestätigten Verschlechterung inhaltlich sinnvoll und auch verwertbar für die Nutzenbewertung. Dies beschreibt auch der G-BA in den zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [12]. In der Studie TOPAZ-1 sind die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinreichend ähnlich und ausreichend lang (siehe Tabelle 10). Wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie TOPAZ-1 eine einmalige Verschlechterung bei der letzten Erhebung hatten ist aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der erstmaligen Verschlechterung ist jedoch grundsätzlich geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Endpunktkategorie des EORTC-QLQ-BIL21

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Ergebnisse zum EORTC-QLQ-BIL21 vor. Der EORTC-QLQ-BIL21 ist ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 für Patientinnen und Patienten mit Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinom, der 21 Items umfasst. Die 21 Items werden den 5 Skalen Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (3 Items), Gelbsucht (3 Items), Fatigue (3 Items), Schmerz (4 Items) und Angst (4 Items) zugeordnet. Bei den Skalen Nebenwirkungen der Therapie, Schwierigkeiten mit der Drainage und Sorge um Gewichtsverlust handelt es sich um 1-Item-Skalen. Die Skalen Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Gelbsucht, Fatigue, Schmerz und Schwierigkeiten mit der Drainage werden, abweichend vom Vorgehen des pU, der Endpunktkategorie Symptomatik zugeordnet. Die Skalen Angst und Sorge um Gewichtsverlust werden analog dem Vorgehen des pU der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Symptomatik erhoben mit dem Instrument Patient's Global Impression of severity (PGIS)

Der PGIS ist ein patientenberichtetes 1-Item Messinstrument zur Erfassung der Schwere von Symptomen oder Symptomkomplexen (wählbar je nach Grunderkrankung) 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. Der PGIS stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU die Operationalisierung der erstmaligen Verschlechterung auf 5 Punkte (schwere Symptome) oder 6 Punkte (sehr schwere Symptome) vor. Diese wird zur Bewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Analysearten

Der pU betrachtet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses und stellt als Effektmaß das Hazard Ratio (HR) dar. Er begründet sein

Vorgehen mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. Die Beobachtungsdauern werden jedoch als hinreichend ähnlich eingeschätzt (siehe Tabelle 10). Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung die Auswertungen des relativen Risikos (RR) für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Erfassung der Progression der Grunderkrankung in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE

Im Studienprotokoll der Studie TOPAZ-1 ist definiert, dass die unerwünschten Ereignisse (UE), die der Progression oder Symptomatik der Grunderkrankung zugeordnet werden können, nicht als unerwünschtes Ereignis erfasst werden, außer es handelt sich um ein SUE oder einen Abbruch wegen UE. Eine Bereinigung der Auswertungen zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs um diese Ereignisse nimmt der pU nicht vor. Allerdings lässt sich aus den vorliegenden Angaben nicht entnehmen, dass Ereignisse, die potenziell dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen wären, die Interpretierbarkeit der Auswertungen relevant beeinträchtigen.

Anmerkung zu immunvermittelten UEs

Immunvermittelte UEs stellen bei PD-L1 Inhibitoren wie Durvalumab einen relevanten Aspekt des Nebenwirkungsprofils dar. Auswertungen zu immunvermittelten UEs legt der pU in Modul 4 jedoch nicht vor.

Operationalisierung

Für Aussagen zu immunvermittelten UEs werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie TOPAZ-1 präspezifizierten UEs von speziellem Interesse (AESI) herangezogen.

Die AESI dienen in der Studie TOPAZ-1 als Ausgangsmenge für die Identifikation der immunvermittelten UEs. Für die Erfassung der AESI wurden in der Studie TOPAZ-1 im Studienprotokoll Kategorien beschrieben. Diese Kategorien sind gemäß Studienprotokoll Nebenwirkungen, für die (mit der Ausnahme von infusionsbedingten Reaktionen) eine immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache angenommen wird:

- Diarrhö / Kolitis / Gastrointestinale Perforation
- Pneumonitis
- hepatische Ereignisse
- Endokrinopathien (z. B. Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz)
- Hyper- und Hypothyreoiditis, Thyreoiditis

- Diabetes mellitus Typ 1
- Ausschlag / Dermatitis
- renale Ereignisse
- pankreatische Ereignisse
- Myokarditis
- Myositis
- seltene bzw. weniger häufige immunvermittelte UEs wie Immunthrombozytopenie und UEs unter Einschluss von neuromuskulärer Toxizität (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis)
- infusionsbedingte Reaktion und Hypersensitivität

In Modul 4 des Dossiers liegen Ergebnisse für die AESI für die gepoolte Kohorte vor, aus denen ersichtlich ist, dass der pU von der Prädefinition der AESI im Studienprotokoll abweicht, indem er zusätzlich prädefinierte standardisierte MedDRA-Abfragen (SMQs) (Erkrankungen der Leber, biliäre Erkrankungen, hämatopoetische Zytopenien) in die Auswertung einschließt. Diese SMQs bilden teilweise Symptome der Grunderkrankung (Erkrankungen der Leber, biliäre Erkrankungen) und Nebenwirkungen der Chemotherapie (hämatopoetische Zytopenien) ab, sind jedoch für die Bewertung immunvermittelter UEs nicht relevant. Die vom pU in Modul 4 vorgelegten Auswertungen sind daher nicht verwertbar. Es werden in der vorliegenden Situation zur Bewertung der immunvermittelten UEs die Auswertungen der im Studienprotokoll prädefinierten AESIs der globalen Kohorte zum Datenschnitt vom 25.02.2022 herangezogen. Separate Daten zu AESIs in der China-Erweiterungskohorte liegen nicht vor.

Anmerkungen zum Instrument PRO-CTCAE

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie TOPAZ-1 Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE zur deskriptiven Darstellung erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [13]. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie TOPAZ-1 aus dem PRO-CTCAE System 6 symptomatische UEs erhoben werden:

- Schmerzen im Mund und Rachenbereich

- Kurzatmigkeit
- Husten
- Hautausschlag
- Haarausfall
- Taubheitsgefühle und Kribbeln in Händen und Füßen

Der pU gibt an, seine Auswahl durch den Abgleich der üblichen Nebenwirkungen der 3 in der Studie untersuchten Wirkstoffe getroffen zu haben. Weiterhin schließt er die bereits in den EORTC-Modulen abgefragten UEs aus. Genauere Angaben zu seinem Vorgehen, beispielsweise zur Recherche oder der Art der gesichteten Dokumente, macht der pU nicht. Anhand seiner Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass er die in A20-87 [13] beschriebenen Ansätze für eine Auswahl der Items nach Tolstrup [14] oder Taarnhøj [15] nicht umgesetzt hat. Alle 6 ausgewählten symptomatischen UEs bilden bekannte Nebenwirkungen von Cisplatin oder Gemcitabin ab. Es lässt sich jedoch nicht erkennen, ob Nebenwirkungen von Durvalumab hinreichend abgebildet sind.

Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Durvalumab nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^e	
TOPAZ-1	N	N	H ^f	H ^f	H ^f	H ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g	H ^g	

a. operationalisiert als CTCAE ≥3
 b. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente
 c. herangezogen wird die Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) für die globale Kohorte zum Datenschnitt 25.02.2022 (siehe Abschnitt I 4.1.)
 d. operationalisiert als CTCAE 3-4
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut des Unterhautfettgewebes (SOC, UEs), Anämie (PT, SUEs), Fieber (PT, SUE), Cholangitis (PT, schwere UEs)
 f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (fehlende Nachbeobachtung 90 Tage nach Abbruch wegen Progression oder unerwünschtem Ereignis)
 g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (fehlende Nachbeobachtung ab 90 Tagen nach Behandlungsende oder mit Beginn einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie)
 h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt I 4.1).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIS: Patient's Global Impression of severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BIL21: Quality of life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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 (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) wird als hoch eingestuft, aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da bei Therapieabbruch wegen Progression oder UE diese Endpunkte nur 90 Tage nachbeobachtet wurden. Bei den

Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung gingen, 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: Im Fall eines Therapieabbruchs wurden nur 90 Tage nachbeobachtet. Der Therapieabbruch ist damit ein potenziell informativer Grund für die unvollständige Nachbeobachtung. Die Abbruchgründe unterscheiden sich außerdem zwischen den Studienarmen (z. B. Abbrüche wegen Progression: 64 % vs. 71 %).

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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinom in der Erstlinienbehandlung zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B. Ergebnisse zu häufigen UEs befinden sich in I Anhang C, für die häufigen immunvermittelten UEs in I Anhang D.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität,– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TOPAZ-1					
Mortalität					
Gesamtüberleben	405	12,6 [11,1; 13,6] 290 (71,6)	405	10,9 [9,7; 11,7] 327 (80,7)	0,77 [0,66; 0,90] < 0,001
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Fatigue	405	1,5 [1,4; 2,1] 183 (45,2)	405	1,8 [1,4; 2,2] 188 (46,4)	1,02 [0,83; 1,26]; 0,824
Übelkeit und Erbrechen	405	2,2 [1,6; 2,8] 168 (41,5)	405	2,8 [2,1; 3,6] 164 (40,5)	1,07 [0,86; 1,32]; 0,641
Schmerz	405	3,6 [2,9; 4,9] 147 (36,6)	405	4,9 [3,5; 6,2] 144 (35,6)	1,11 [0,88; 1,39]; 0,378
Dyspnoe	405	4,4 [3,5; 8,7] 123 (30,4)	405	5,5 [3,5; 9,8] 121 (29,9)	1,04 [0,81; 1,34]; 0,815
Schlaflosigkeit	405	5,0 [4,2; 6,7] 124 (30,6)	405	5,8 [3,7; 9,4] 121 (29,9)	1,00 [0,78; 1,29]; 0,853
Appetitverlust	405	3,9 [2,9; 5,1] 142 (35,1)	405	3,5 [2,4; 5,6] 145 (35,8)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,759
Verstopfung	405	4,2 [2,2; 9,2] 135 (33,3)	405	3,5 [2,5; 9,2] 139 (34,3)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,711
Diarrhö	405	n. e. 81 (20,0)	405	11,0 [9,2; n. b] 84 (20,7)	0,95 [0,70 1,29]; 0,899

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21, erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Schmerzen ^c	405	n. e. 86 (21,2)	405	8,5 [6,6; n. b.] 92 (22,7)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,885
Fatigue ^c	405	1,5 [1,4; 2,1] 165 (40,7)	405	2,2 [1,5; 2,9] 166 (41,0)	1,16 [0,93; 1,44]; 0,188
Gelbsucht ^c	405	5,6 [3,6; 7,5] 119 (29,4)	405	4,8 [3,9; 7,5] 123 (30,4)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,913
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme ^c	405	3,9 [2,8; 4,9] 133 (32,8)	405	5,7 [3,9; 9,2] 116 (28,6)	1,22 [0,95; 1,57]; 0,124
Nebenwirkungen der Behandlung ^c	405	1,5 [1,4; 2,1] 173 (42,7)	405	2,3 [1,6; 2,9] 172 (42,5)	1,16 [0,93; 1,43]; 0,236
Schwierigkeiten mit der Drainage ^c	405	n. e. 49 (12,1)	405	n. e. 31 (7,7)	1,67 [1,07; 2,65]; 0,024
PGIS (erste Verschlechterung auf 5 Punkte oder 6 Punkte)	405	n. e. 27 (6,7)	405	n. e. 19 (4,7)	1,38 [0,77; 2,51]; 0,316
Gesundheitszustand (EQ- 5D VAS, erste Verschlechterung ≥ 15 Punkte)	405	8,8 [5,6; n. b.] 104 (25,7)	405	7,7 [5,8; 10,2] 109 (26,9)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,421
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
globaler Gesundheitsstatus	405	4,3 [2,8; 6,3] 145 (35,8)	405	4,2 [2,4; 6,7] 145 (35,8)	0,96 [0,76; 1,21]; 0,746
körperliche Funktion	405	3,5 [2,8; 6,5] 141(34,8)	405	4,2 [3,2; 6,5] 138 (34,1)	1,02 [0,80; 1,29]; 0,839
Rollenfunktion	405	2,2 [2,1; 2,9] 166 (41,0)	405	2,6 [2,1; 3,5] 171 (42,2)	1,03 [0,83; 1,28]; 0,740
emotionale Funktion	405	12,2 [5,8; n. b.] 100 (24,7)	405	6,8 [4,3; n. b.] 111 (27,4)	0,85 [0,65; 1,11]; 0,228

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität,– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
kognitive Funktion	405	3,0 [2,8; 3,6] 158 (39,0)	405	3,8 [2,8; 5,4] 142 (35,1)	1,12 [0,89; 1,41]; 0,283
soziale Funktion	405	3,1 [2,1; 4,5,] 152 (37,5)	405	3,7 [2,7; 5,6] 142 (35,1)	1,08 [0,86; 1,35]; 0,450
EORTC QLQ-BIL21 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Angst	405	11,1 [6,7; n. b.] 91 (22,5)	405	n. e. 92 (22,7)	0,96 [0,71; 1,28]; 0,670
Sorge um Gewichtsverlust	405	9,3 [6,3; n. b.] 97 (24,0)	405	17,5 [9,2; n. b.] 85 (21,0)	1,22 [0,91; 1,64]; 0,185
a. Effekt und KI: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Krankheitsstatus und primärerer Tumorlokalisation b. Stratifizierter log-rank-Test adjustiert nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation. c. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern der Symptomatik zugeordnet. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BIL21: Quality of life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladdercancer Specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TOPAZ-1					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	402	399 (99,3)	403	399 (99,0)	–
SUEs	402	190 (47,3)	403	171 (42,4)	1,11 [0,96; 1,30]; 0,212
schwere UEs ^c	402	313 (77,9)	403	315 (78,2)	0,98 [0,70; 1,39]; 0,956
Abbruch wegen UEs	402	56 (13,9)	403	57 (14,1)	1,00 [0,93; 1,07]; 0,948
immunvermittelte SUEs ^d	338	13 (3,8)	342	10 (2,9)	1,32 [0,58; 2,96]; 0,533
immunvermittelte schwere UEs ^{d, e}	338	13 (3,8)	342	10 (2,9)	1,32 [0,58; 2,96]; 0,533
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	402	158 (39,3)	403	102 (25,3)	1,55 [1,26; 1,91]; < 0,001
Fieber (PT, SUE)	402	18 (3,7)	403	8 (2,0)	2,26 [0,99; 5,13] ^f ; 0,048 ^f
Anämie (PT, SUEs)	402	14 (3,5)	403	5 (1,2)	2,81 [1,02; 7,72]; 0,039
Cholangitis (PT, schwere UEs ^c)	402	23 (5,7)	403	11 (2,7)	2,10 [1,04; 4,24]; 0,039
a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16] c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. globale Kohorte zum Datenschnitt 25.02.2022 e. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 bis 4 f. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Bevorzugter Begriff, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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

EORTC QLQ-C30

Symptomskalen

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.

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 (siehe Abschnitt I 5.1). 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.

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

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand 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 erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 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 ≥ 3), Abbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und 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-Grad 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Stadium der Erkrankung (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die herangezogenen Endpunkte wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter oder Metastasen zu Studienbeginn identifiziert.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Symptomatik (EORTC QLQ-BIL21)

Schwierigkeiten mit der Drainage

Für den Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	12,6 Monate vs. 11,5 Monate HR: 0,77 [0,66; 0,90]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,5 vs. 1,8 HR = 1,02 [0,83; 1,26]; p = 0,824	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,2 vs. 2,8 HR = 1,07 [0,86; 1,32]; p = 0,641	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	3,6 vs. 4,9 HR = 1,11 [0,88; 1,39]; p = 0,378	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	4,4 vs. 5,5 HR = 1,04 [0,81; 1,34]; p = 0,815	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	5,0 vs. 5,8 HR = 1,00 [0,78; 1,29]; p = 0,853	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	3,9 vs. 3,5 HR = 0,97 [0,77; 1,22]; p = 0,759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	4,2 vs. 3,5 HR = 0,97 [0,76; 1,23]; p = 0,711	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. 11,0 HR = 0,95 [0,70; 1,29]; p = 0,899	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Symptomatik (EORTCQLQ-BIL21, erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Schmerzen	n. e. vs. 8,5 HR = 0,98 [0,73; 1,32]; p = 0,885	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	1,5 vs. 2,2 HR = 1,16 [0,93; 1,44]; p = 0,188	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gelbsucht	5,6 vs. 4,8 HR = 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,913	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	3,9 vs. 5,7 HR = 1,22 [0,95; 1,57]; p = 0,124	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung	1,5 vs. 2,3 HR = 1,16 [0,93; 1,43]; p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwierigkeiten mit der Drainage	n. e. vs. n. e. HR = 1,67 [1,07; 2,65]; HR = 0,60 [0,39; 0,93] ^d p = 0,024	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI _o ≤ 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PGIS (erste Verschlechterung auf 5 Punkte oder 6 Punkte)	n. e. vs. n. e. HR = 1,38 [0,77; 2,51]; p = 0,316	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D- VAS, erste Verschlechterung ≥ 15 Punkte)	8,8 vs. 7,7 HR = 0,90 [0,69; 1,18]; p = 0,421	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	4,3 vs. 4,2 HR = 0,96 [0,76; 1,21]; p = 0,746	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,5 vs. 4,2 HR = 1,02 [0,80; 1,29]; p = 0,839	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rollenfunktion	2,2 vs. 2,6 HR = 1,03 [0,83; 1,28]; p = 0,740	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	12,2 vs. 6,8 HR = 0,85 [0,65; 1,11]; p = 0,228	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,0 vs. 3,8 HR = 1,12 [0,89; 1,41]; p = 0,283	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	3,1 vs. 3,7 HR = 1,08 [0,86; 1,35]; p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BIL21 (erste Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Angst	11,1 vs. n. e. HR = 0,96 [0,71; 1,28]; p = 0,670	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sorge um Gewichtsverlust	9,3 vs. 17,5 HR = 1,22 [0,91; 1,64]; p = 0,185	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	47,3 % vs. 42,4 % RR = 1,11 [0,96; 1,30]; p = 0,212	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	77,9 % vs. 78,2 % RR = 0,98 [0,70; 1,39]; p = 0,956	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	13,9 % vs. 14,1 % RR = 1,00 [0,93; 1,07]; p = 0,948	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte SUEs ^c	3,8 % vs. 2,9 % RR = 1,32 [0,58; 2,96] p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte schwere UEs ^c	3,8 % vs. 2,9 % RR = 1,32 [0,58; 2,96] p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (UEs)	39,3 % vs. 25,3 % RR = 1,55 [1,26; 1,91] RR = 0,65 [0,52; 0,79] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (SUE)	4,5 % vs. 2,0 % RR = 2,26 [0,99; 5,13] RR = 0,44 [0,19; 1,01] ^d p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g
Anämie (SUEs)	3,5 % vs. 1,2 % RR = 2,81 [1,02; 7,72] RR = 0,36 [0,13; 0,98] ^d p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Cholangitis (schwere UEs)	5,7 % vs. 2,7 % RR = 2,10 [1,04; 4,24] RR = 0,48 [0,24; 0,96] ^d p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c. globale Kohorte zum Datenschnitt 25.02.2022</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BIL21: Quality of life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Specific Module 21; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / Schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Anämie (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Cholangitis (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 zeigt 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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore bei Erwachsenen in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ^b	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 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		

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. Clinical Study Report Durvalumab-D933AC00001. A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1) [unveröffentlicht]. 2022.
3. AstraZeneca. Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1) [online]. 2023 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875235>.
4. AstraZeneca AB. Phase III Randomized, Double-Blind Placebo Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin Versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients With First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1) [online]. [Zugriff: 26.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004688-30.
5. AstraZeneca AB. Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in Patients with First Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1) [online]. 2022 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027208>.
6. AstraZeneca KK. TOPAZ-1 [online]. 2022 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194806>.
7. Oh D-Y, He AR, Qin S et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evidence 2022; 1(8): 1-11. <https://dx.doi.org/doi:10.1056/EVIDoa2200015>.
8. AstraZeneca. Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022230>.
9. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012558>.
10. Hexal. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/77073.pdf.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. 2022 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? [online]. [Zugriff: 26.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler A-D et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2019; 3(1): 19. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
15. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2019; 3(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
16. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods Version 6.1 (German version) [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(biliary tract neoplasms OR biliary tract OR cholangiocarcinoma OR bile duct neoplasms OR bile duct cancer OR bile duct OR gall bladder OR gallbladder) AND (durvalumab OR MEDI-4736)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((biliary tract) OR cholangioc* OR (bile duct) OR (gall bladder) OR gallbladder) AND (durvalumab* OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(biliary tract OR cholangioc* OR bile duct OR gall bladder OR gallbladder) AND (Durvalumab OR MEDI 4736 OR MEDI4736 OR MEDI-4736)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

Endpunkt Gesamtüberleben

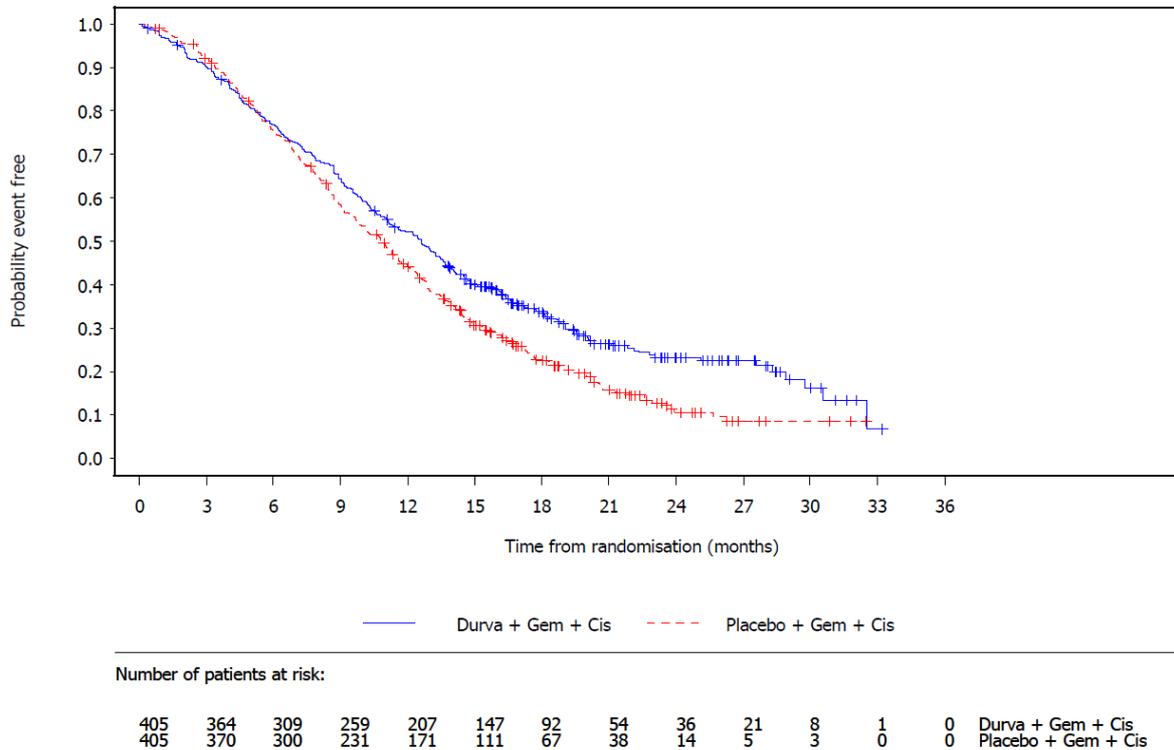


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Datenschnitt 25.02.2022 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

Endpunkte der Symptomatik

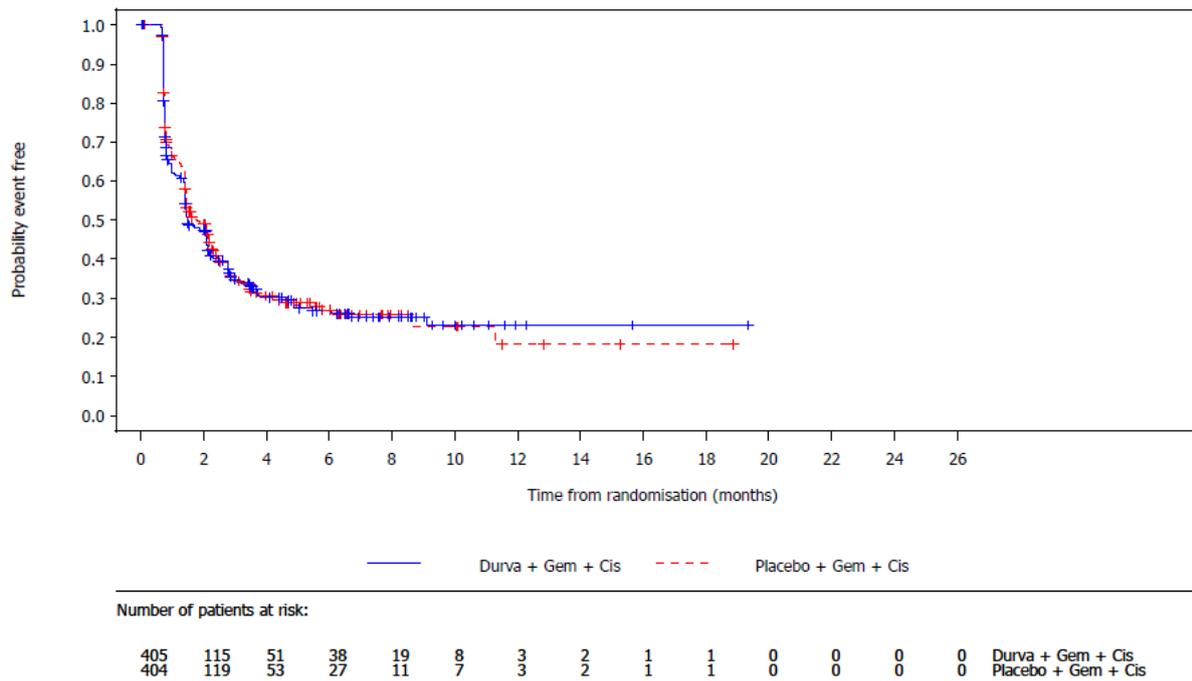


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

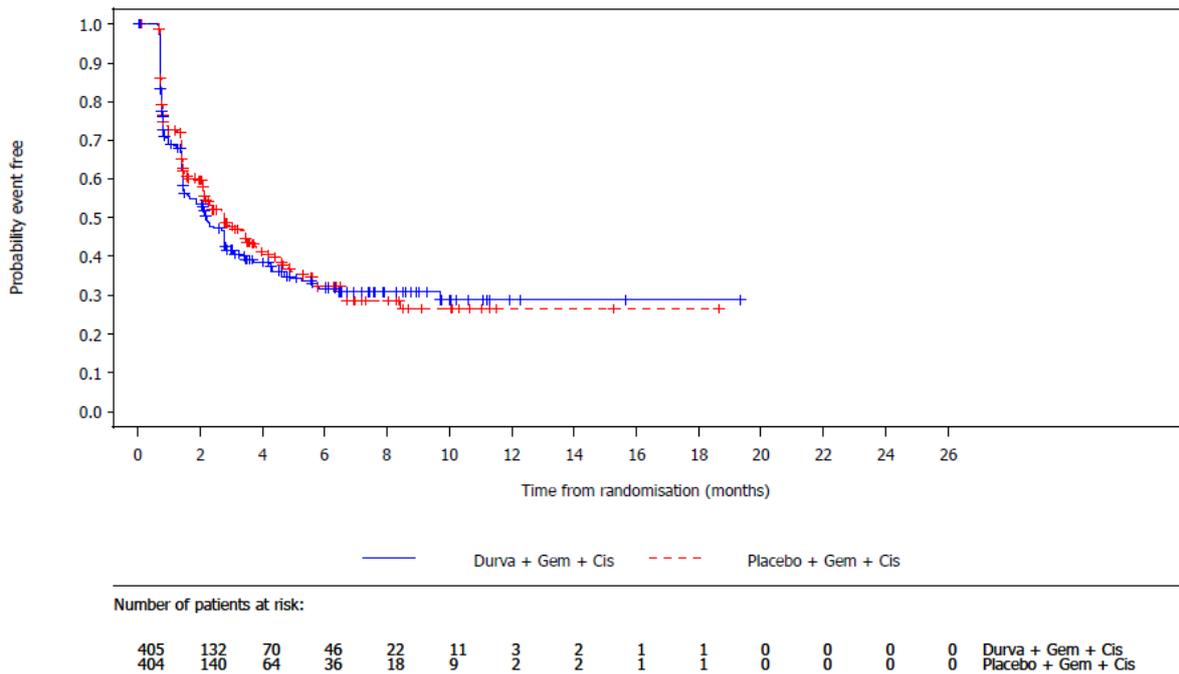


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

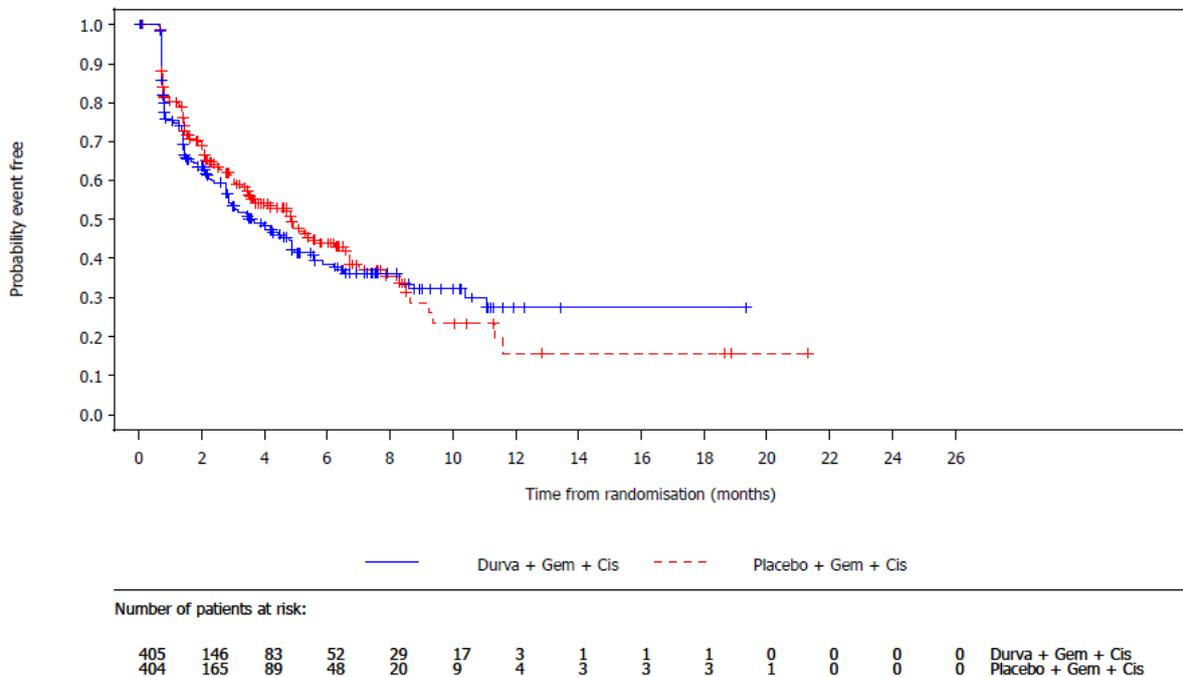


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

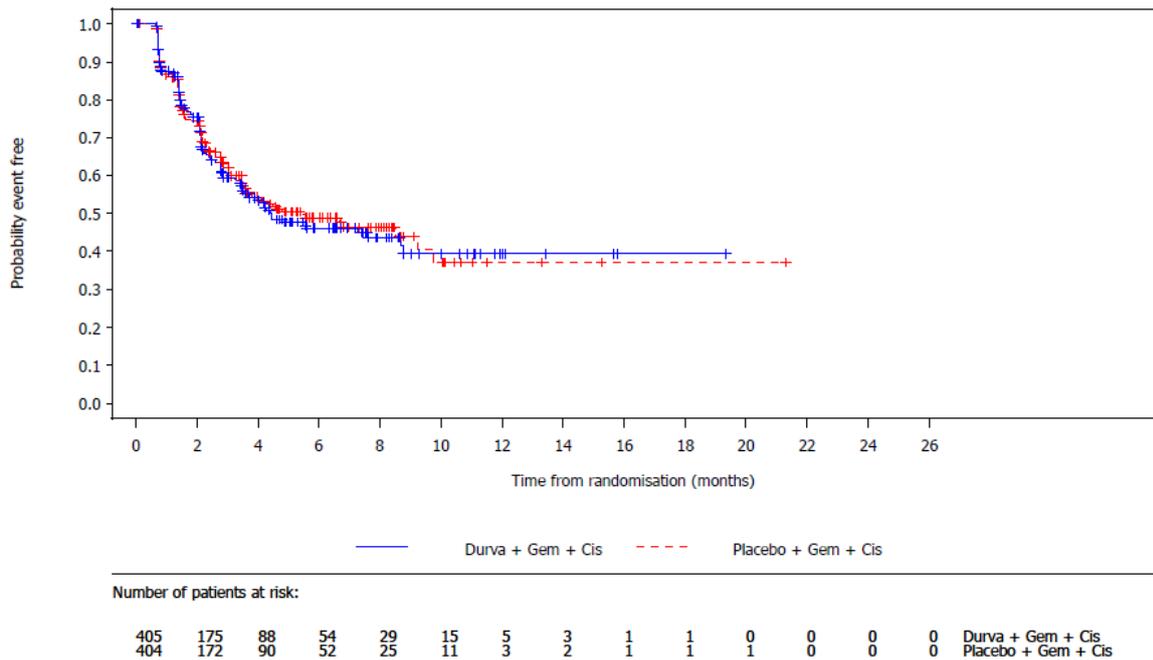


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

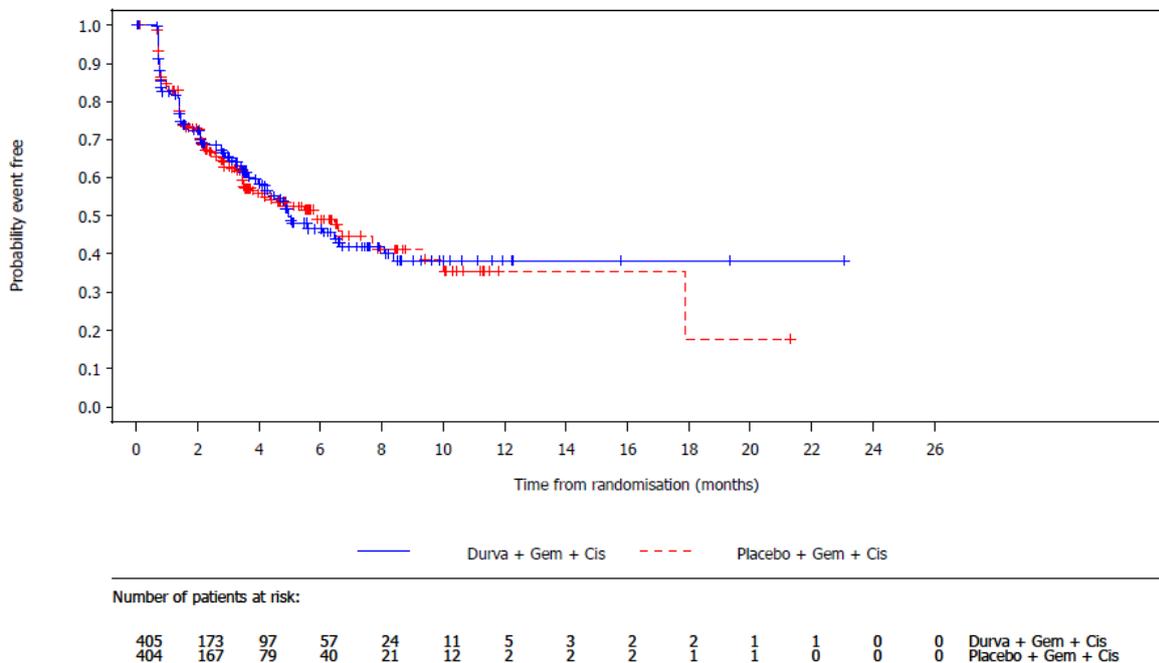


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

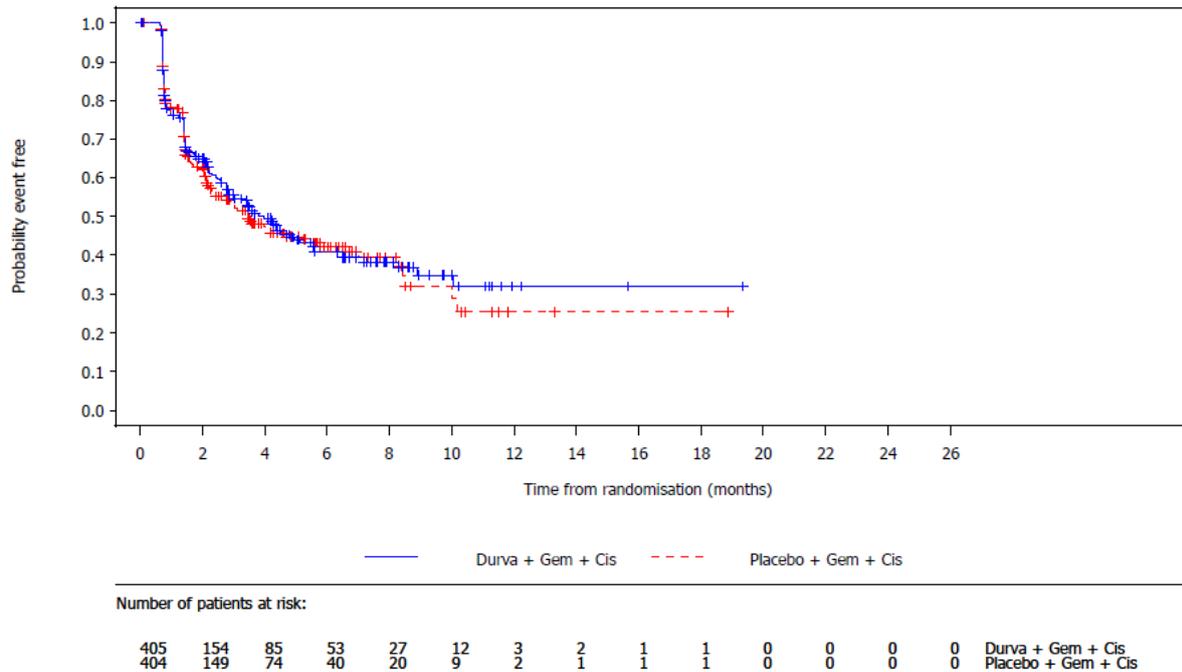


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

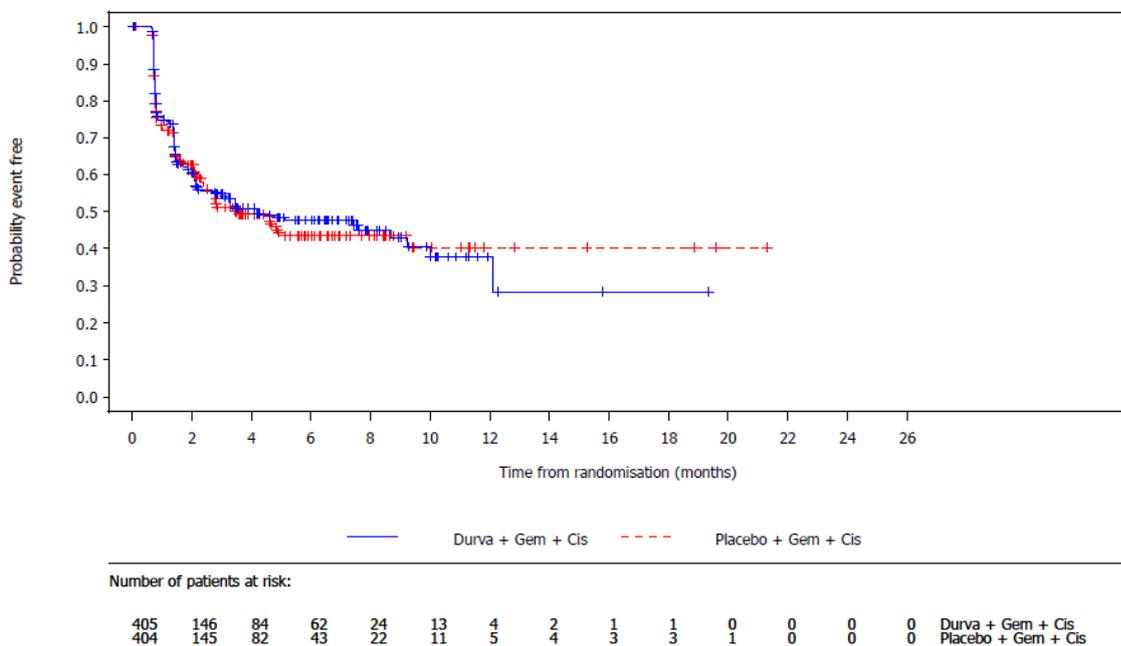


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

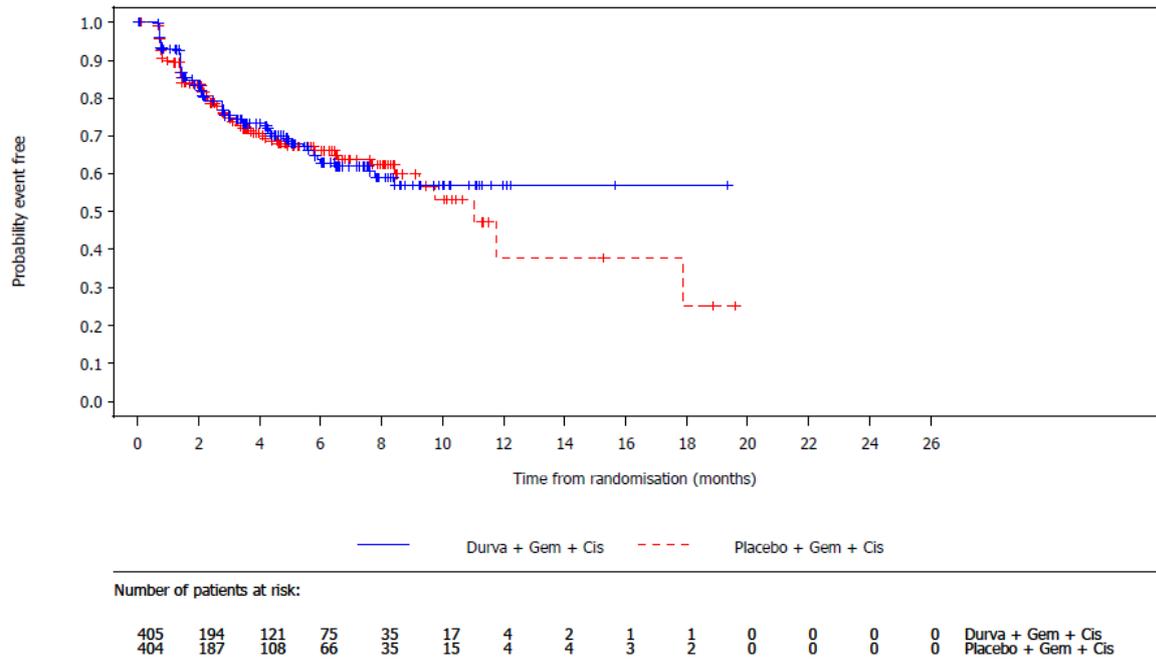


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

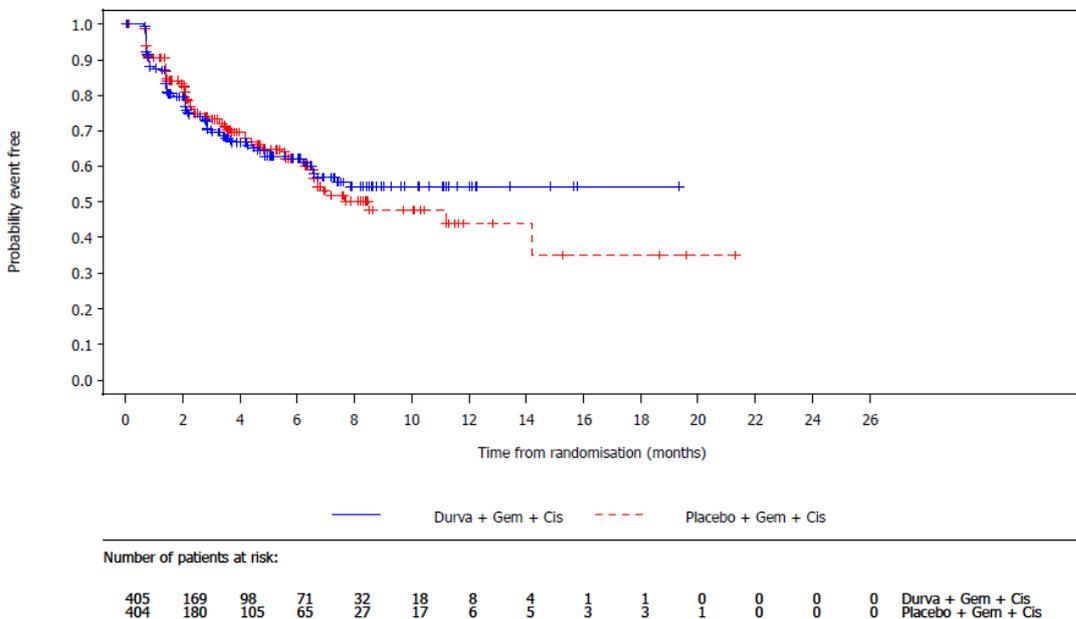


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

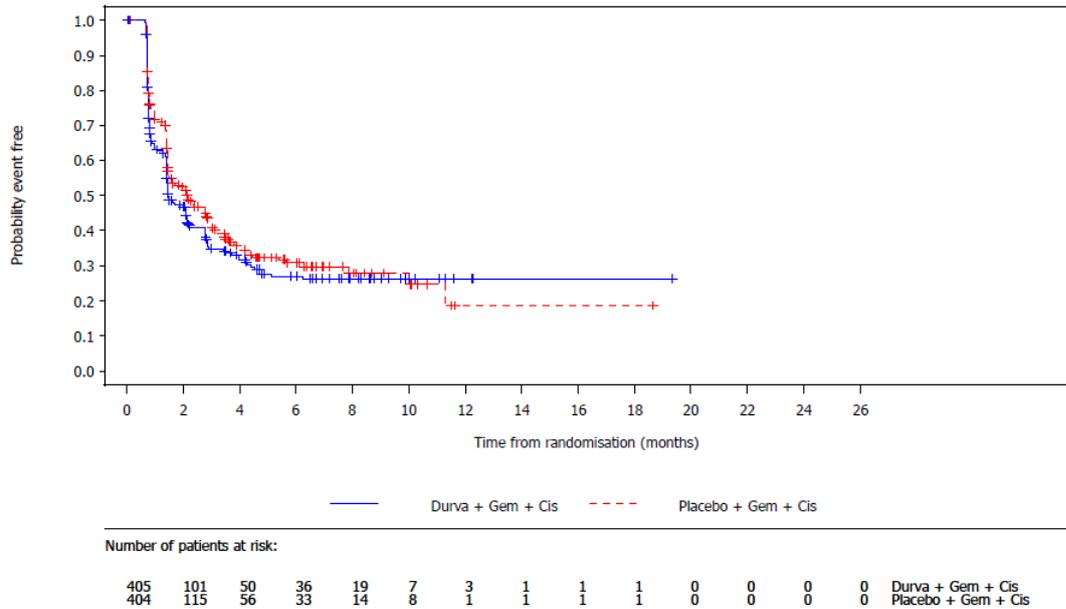


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

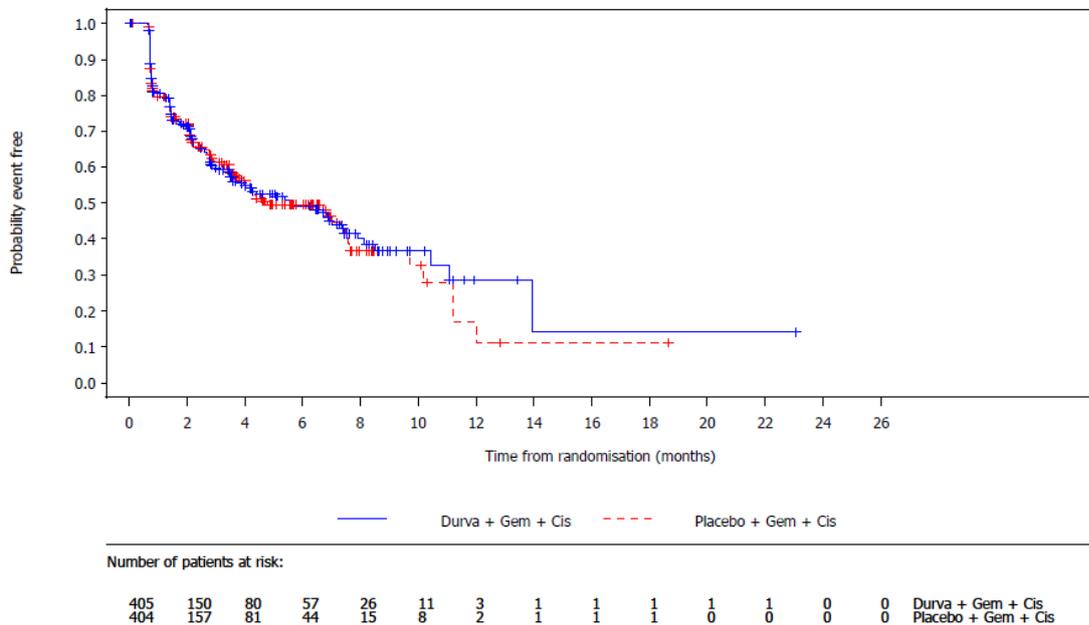


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gelbsucht (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

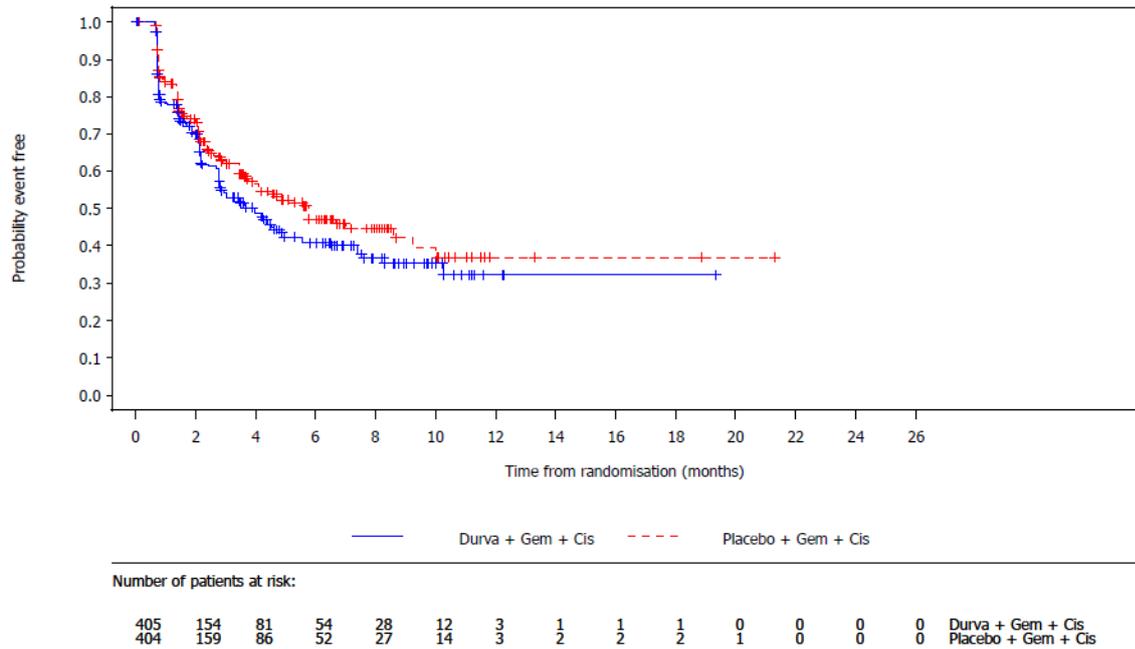


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

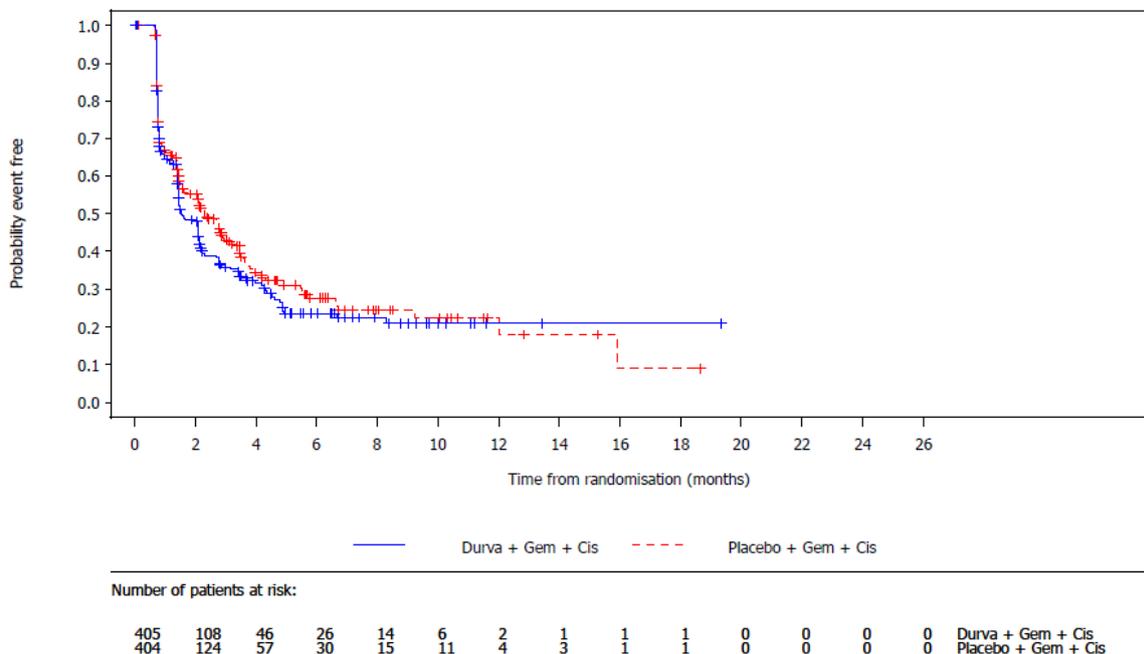


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

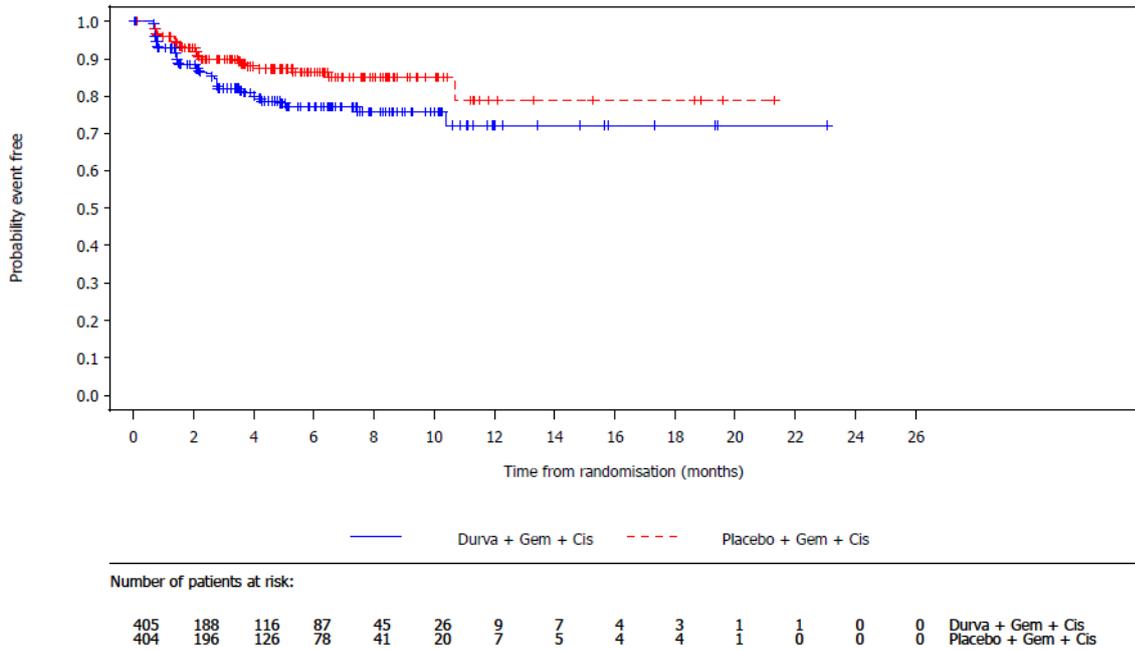


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwierigkeiten mit der Drainage (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

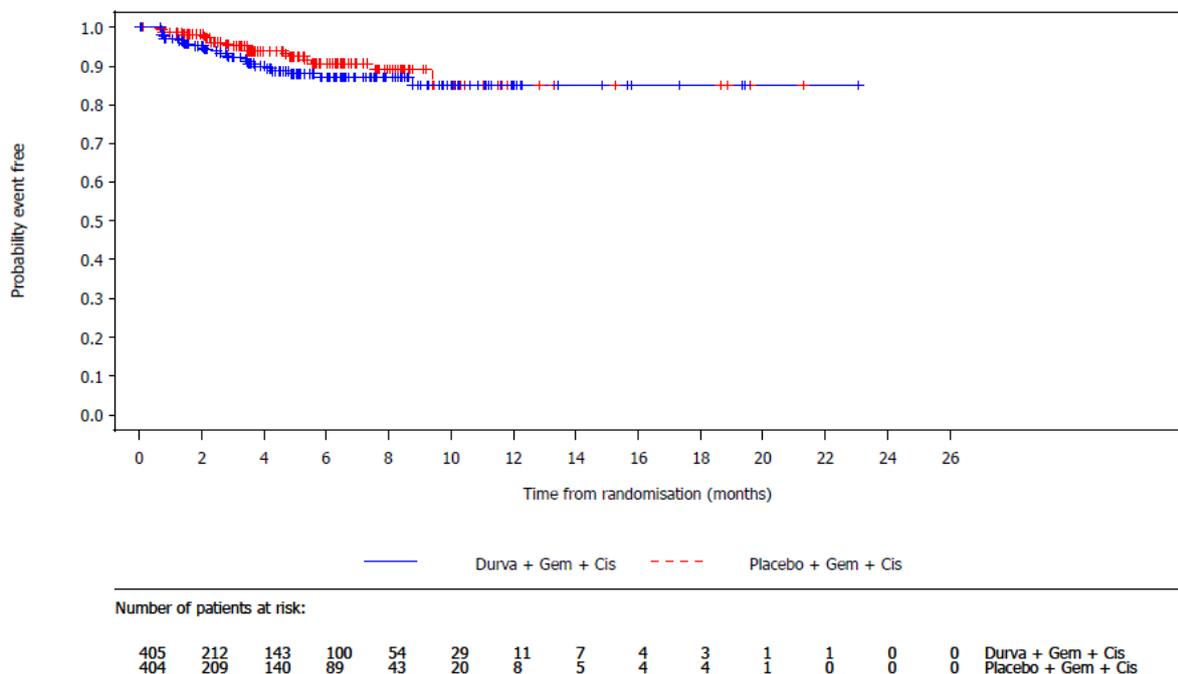


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIS (erste Verschlechterung auf 5 oder 6 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

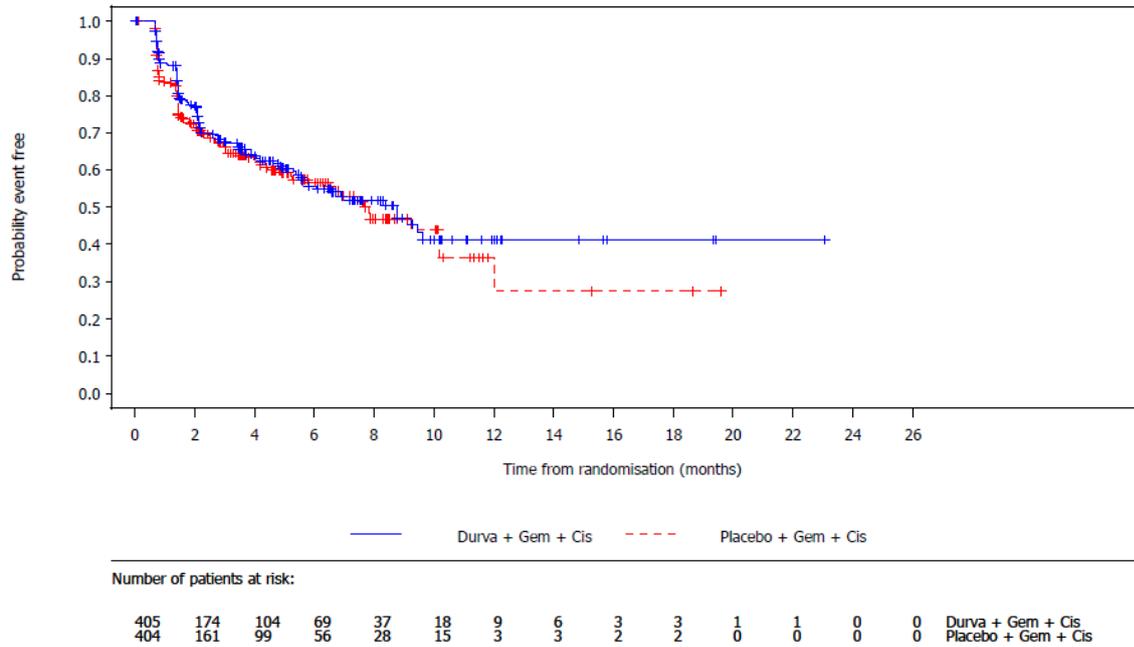


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

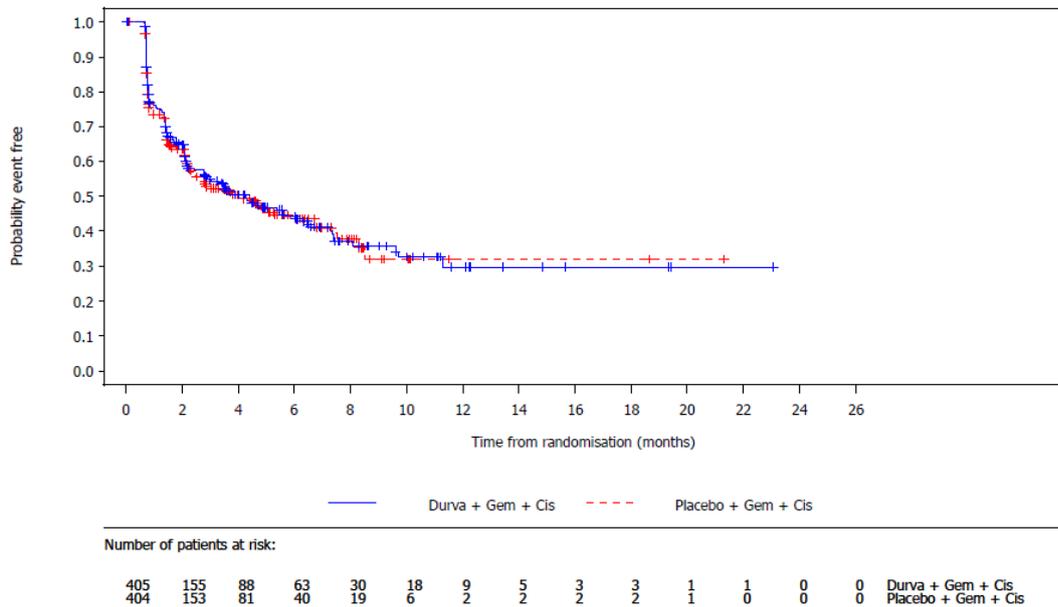


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstaus (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

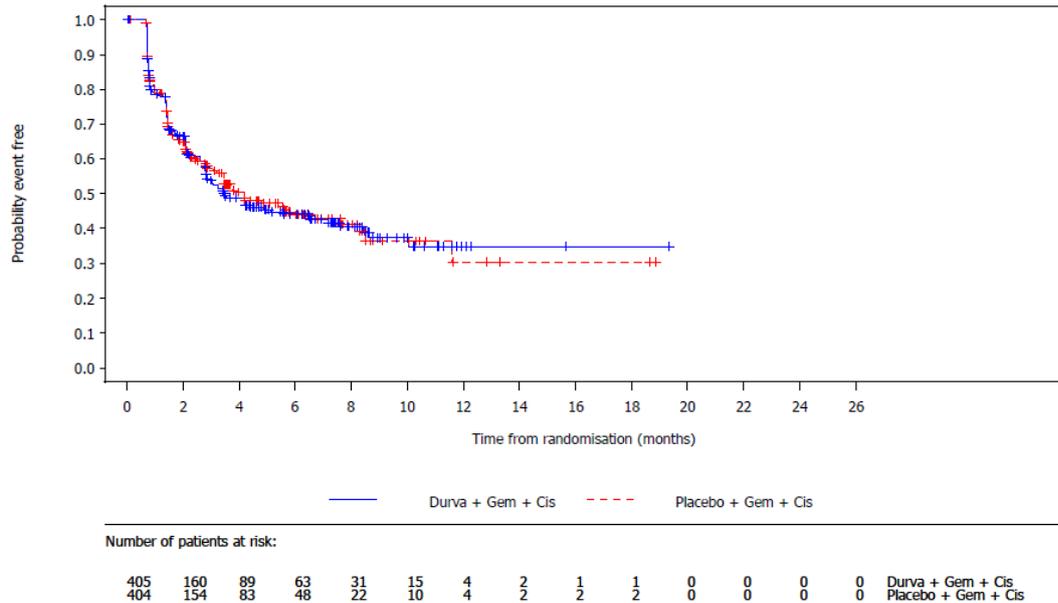


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

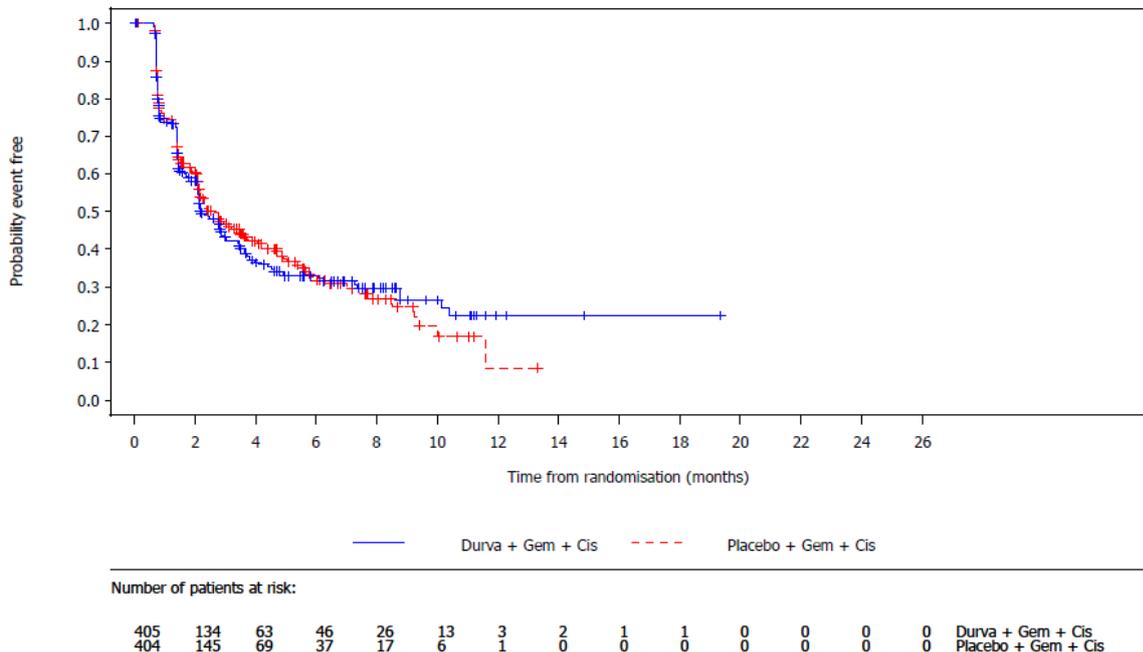


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

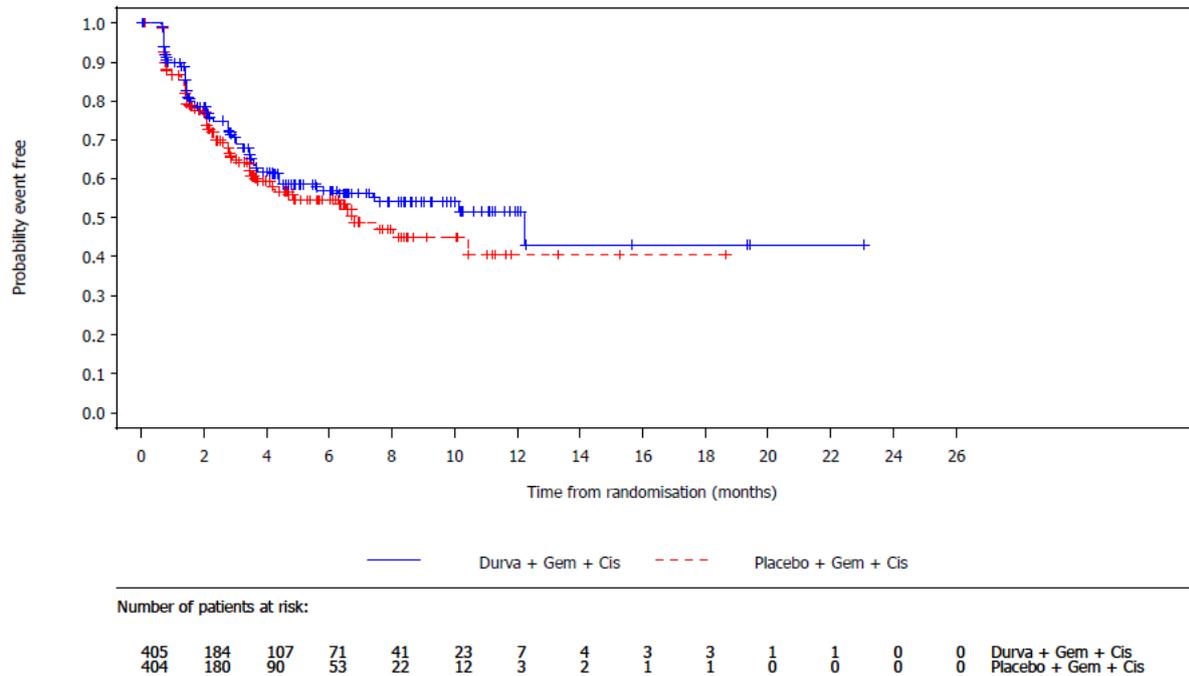


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

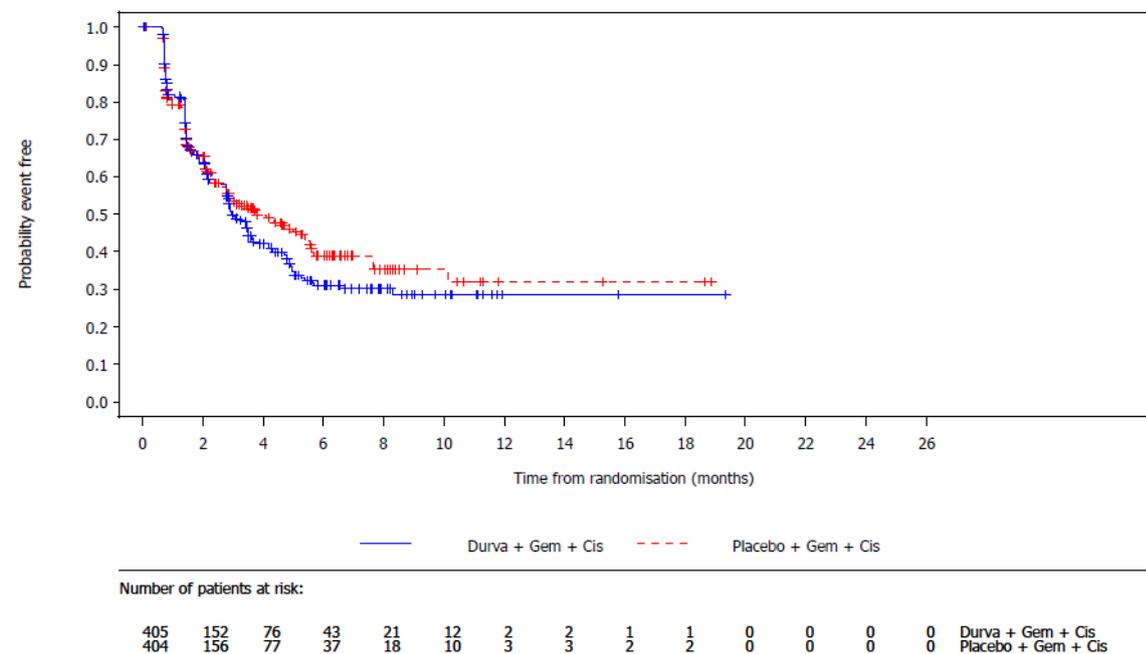


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

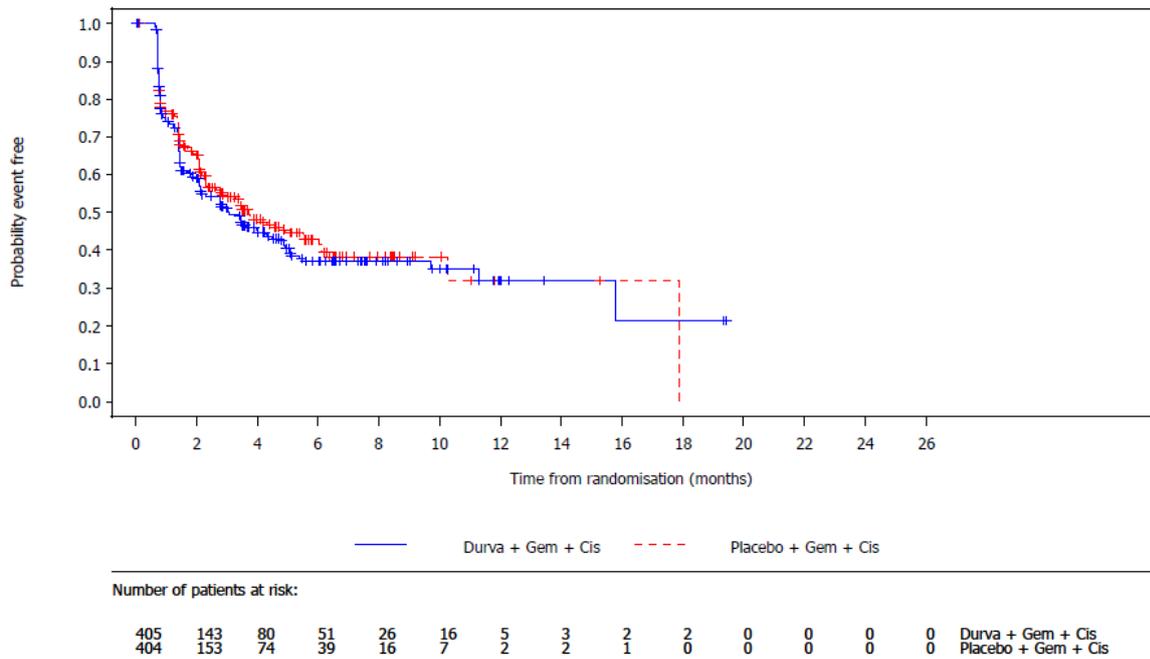


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

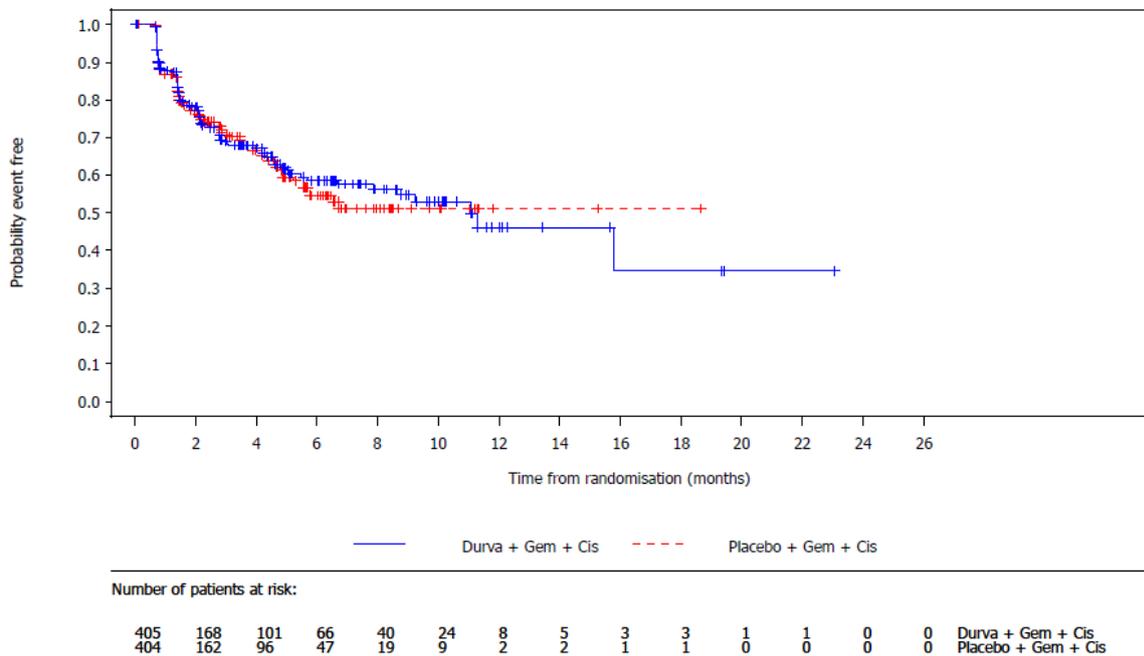


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Angst (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

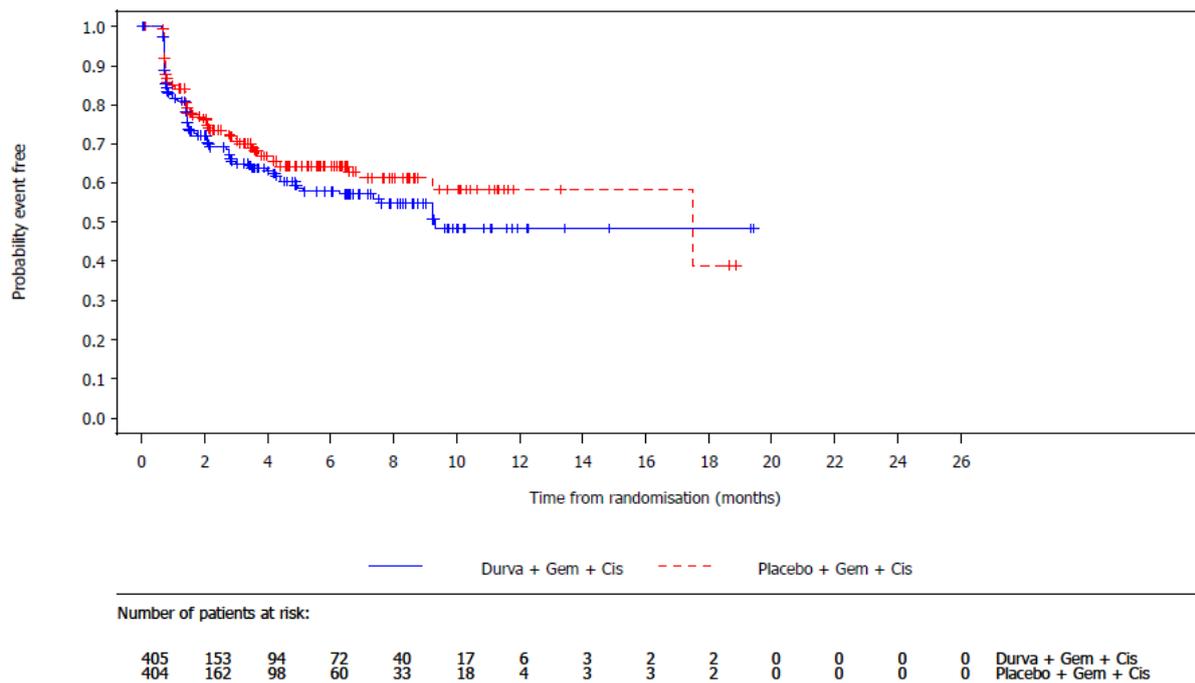


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sorge um Gewichtsverlust (EORTC-QLQ-BIL21, erste klinisch relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) – Datenschnitt 11.08.2021 globale Kohorte und 14.10.2022 China-Erweiterungskohorte

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
TOPAZ-1		
Gesamtrate UEs	399 (99,3)	399 (99,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	234 (58,2)	221 (54,8)
Asthenie	52 (12,9)	51 (12,7)
Ermüdung	96 (23,9)	100 (24,8)
Fieber	89 (22,1)	62 (15,4)
Ödem	11 (2,7)	6 (1,5)
Ödem peripher	28 (7,0)	19 (4,7)
Schüttelfrost	14 (3,5)	8 (2,0)
Unwohlsein	18 (4,5)	16 (4,0)
Augenerkrankungen	15 (3,7)	14 (3,5)
Endokrine Erkrankungen	37 (9,2)	20 (5,0)
Hypothyreose	27 (6,7)	14 (3,5)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	102 (25,4)	79 (19,6)
Dyspnoe	22 (5,5)	20 (5,0)
Husten	27 (6,7)	22 (5,5)
Lungenembolie	16 (4,0)	14 (3,5)
Schluckauf	13 (3,2)	6 (1,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (1,2)	12 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	158 (39,3)	102 (25,3)
Alopezie	32 (8,0)	17 (4,2)
Ausschlag	47 (11,7)	34 (8,4)
Ausschlag makulopapulös	20 (5,0)	9 (2,2)
Pruritus	44 (10,9)	29 (7,2)
Trockene Haut	8 (2,0)	14 (3,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	49 (12,2)	44 (10,9)
Akute Nieren-schädigung	14 (3,5)	8 (2,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	269 (66,9)	259 (64,3)
Anämie	212 (52,7)	196 (48,6)
Leukopenie	26 (6,5)	21 (5,2)
Neutropenie	111 (27,6)	104 (25,8)
Thrombozytopenie	45 (11,2)	49 (12,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	309 (76,9)	277 (68,7)
Abdominalschmerz	56 (13,9)	61 (15,1)
Aszites	17 (4,2)	14 (3,5)
Bauch aufgetrieben	19 (4,7)	15 (3,7)
Diarrhö	64 (15,9)	57 (14,1)
Dyspepsie	23 (5,7)	26 (6,5)
Erbrechen	84 (20,9)	72 (17,9)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	11 (2,7)	9 (2,2)
Mund-trockenheit	10 (2,5)	0
Obstipation	125 (31,1)	115 (28,5)
Schmerzen Oberbauch	44 (10,9)	31 (7,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
Stomatitis	23 (5,7)	22 (5,5)
Übelkeit	159 (39,6)	137 (34,0)
Erkrankungen des Nervensystems	101 (25,1)	82 (20,3)
Dysgeusie	20 (5,0)	16 (4,0)
Kopfschmerzen	26 (6,5)	16 (4,0)
Parästhesie	8 (2,0)	10 (2,5)
Periphere Neuropathie	13 (3,2)	10 (2,5)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (2,7)	10 (2,5)
Schwindelgefühl	22 (5,5)	17 (4,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (4,5)	12 (3,0)
Tinnitus	10 (2,5)	4 (1,0)
Gefäßerkrankungen	55 (13,7)	48 (11,9)
Hypertonie	20 (5,0)	21 (5,2)
Herzerkrankungen	13 (3,2)	12 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	144 (35,8)	134 (33,3)
COVID-19	9 (2,2)	11 (2,7)
Gallengangsentzündung	19 (4,7)	10 (2,5)
Harnwegsinfektion	31 (7,7)	21 (5,2)
Infektion der oberen Atemwege	13 (3,2)	11 (2,7)
Nasopharyngitis	9 (2,2)	12 (3,0)
Pneumonie	16 (4,0)	13 (3,2)
Sepsis	15 (3,7)	9 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	75 (18,7)	64 (15,9)
Biliäre Obstruktion	12 (3,0)	10 (2,5)
Cholangitis	30 (7,5)	19 (4,7)
Psychiatrische Erkrankungen	61 (15,2)	54 (13,4)
Schlaflosigkeit	35 (8,7)	41 (10,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	101 (25,1)	84 (20,8)
Arthralgie	22(5,5)	14 (3,5)
Knochenschmerzen	10 (2,5)	3 (0,7)
Myalgie	15 (3,7)	20 (5,0)
Rückenschmerzen	34 (8,5)	23 (5,7)
Schmerz in einer Extremität	15 (3,7)	7 (1,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	201 (50,0)	185 (45,9)
Appetit vermindert	105 (26,1)	96 (23,8)
Hypalbuminämie	29 (7,2)	25 (6,2)
Hyperglykämie	9 (2,2)	15 (3,7)
Hyperkaliämie	20 (5,0)	18 (4,5)
Hypokaliämie	38 (9,5)	22 (5,5)
Hypokalzämie	9 (2,2)	12 (3,0)
Hypomagnesiämie	36 (9,0)	33 (8,2)
Hyponatriämie	30 (7,5)	26 (6,5)
Untersuchungen	243 (60,4)	265 (65,8)
Alaninaminotransferase erhöht	48 (11,9)	50 (12,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	20 (5,0)	23 (5,7)
Amylase erhöht	15 (3,7)	15 (3,7)
Aspartataminotransferase erhöht	42 (10,4)	47 (11,7)
Bilirubin im Blut erhöht	18 (4,5)	33 (8,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	20 (5,0)	23 (5,7)
Gewicht erniedrigt	30 (7,5)	26 (6,5)
Kreatinin im Blut erhöht	13 (3,2)	38 (9,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	69 (17,2)	81 (20,1)
Lipase erhöht	16 (4,0)	15 (3,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	10 (2,5)	14 (3,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	119 (29,6)	143 (35,5)
Thrombozytenzahl vermindert	99 (24,6)	111 (27,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (6,7)	29 (7,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
 b. Teilmenge der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhalten haben.
 c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NC: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
TOPAZ-1		
Gesamtrate SUEs	190 (47,3)	171 (42,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (7,5)	19 (4,7)
Fieber	18 (4,5)	8 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (3,7)	12 (3,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,0)	9 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (6,2)	21 (5,2)
Anämie	14 (3,5)	5 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (9,7)	37 (9,2)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,7)	5 (1,2)
Gefäßerkrankungen	8 (2,0)	10 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (13,2)	51 (12,7)
Gallengangsentzündung	8 (2,0)	10 (2,5)
Sepsis	11 (2,7)	9 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	51 (12,7)	45 (11,2)
Cholangitis	26 (6,5)	17 (4,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (2,7)	10 (2,5)
Untersuchungen	11 (2,7)	13 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,2)	10 (2,5)
a. Ereignisse die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Teilmenge der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhalten haben. c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
TOPAZ-1		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	56 (13,9)	57 (14,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (8,0)	24 (6,0)
Asthenie	10 (2,5)	8 (2,0)
Ermüdung	11 (2,7)	12 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,0)	13 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (4,0)	9 (2,2)
Akute Nierenschädigung	12 (3,0)	6 (1,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	173 (43,0)	164 (40,7)
Anämie	104 (25,9)	97 (24,1)
Neutropenie	69 (17,2)	73 (18,1)
Thrombozytopenie	16 (4,0)	19 (4,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (9,7)	50 (12,4)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,7)	6 (1,5)
Gefäßerkrankungen	14 (3,5)	18 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (14,7)	55 (13,6)
Gallengangs-entzündung	15 (3,7)	9 (2,2)
Sepsis	14 (3,5)	9 (2,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	52 (12,9)	43 (10,7)
Cholangitis	23 (5,7)	11 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (10,9)	33 (8,2)
Hypokaliämie	12 (3,0)	7 (1,7)
Untersuchungen	143 (35,6)	153 (38,0)
Bilirubin im Blut erhöht	6 (1,5)	12 (3,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	28 (7,0)	29 (7,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	91 (22,6)	108 (26,8)
Thrombozytenzahl vermindert	44 (10,9)	43 (10,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin c. Teilmenge der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhalten haben. d. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
SOC^c		
PT^c		

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
SOC^b		
PT^b		
TOPAZ-1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	313 (77,9)	315 (78,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,0)	5 (1,2)
Sepsis	3 (0,7)	0
COVID-19	1 (0,2)	0
Gallengangsentzündung	1 (0,2)	0
Gastroenteritis durch Escherichia coli	1 (0,2)	0
Harnwegsinfektion	1 (0,2)	0
Pyurie	1 (0,2)	0
Appendizitis	0	1 (0,2)
Gingivitis	0	1 (0,2)
Klebsielleninfektion	0	1 (0,2)
Pneumonie	0	1 (0,2)
Septischer Schock	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,7)	10 (2,5)
Anämie	5 (1,2)	3 (0,7)
Thrombozytopenie	4 (1,0)	2 (0,5)
Neutropenie	3 (0,7)	2 (0,5)
Myelosuppression	1 (0,2)	0
Bizytopenie	0	1 (0,2)
Febrile Neutropenie	0	1 (0,2)
Leukopenie	0	1 (0,2)
Panzytopenie	0	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,2)	0
Arzneimittel-überempfindlichkeit	1 (0,2)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	2 (0,5)
Hyponatriämie	1 (0,2)	0
Appetit vermindert	0	1 (0,2)
Hypokaliämie	0	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0
Suizidversuch	1 (0,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,7)	2 (0,5)
Ischämischer Schlaganfall	2 (0,5)	0
Periphere Neuropathie	1 (0,2)	0
Periphere sensorische Neuropathie	0	1 (0,2)
Veränderter Bewusstseins-zustand	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (0,2)
Tinnitus	0	1 (0,2)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	0
Akutes Koronar-syndrom	1 (0,2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	2 (0,5)	2 (0,5)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	0
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0
Pneumonitis	0	1 (0,2)
Respiratorische Insuffizienz	0	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (2,0)	6 (1,5)
Erbrechen	3 (0,7)	1 (0,2)
Aszites	1 (0,2)	2 (0,5)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,2)	0
Meläna	1 (0,2)	0
Ösophagusvarizen mit Blutung	1 (0,2)	0
Pankreatitis	1 (0,2)	0
Magenperforation	0	1 (0,2)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
Übelkeit	0	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,2)	5 (1,2)
Leberfunktion anomal	2 (0,5)	0
Leberversagen	2 (0,5)	0
Biliäre Obstruktion	1 (0,2)	1 (0,2)
Gelbsucht cholestatisch	1 (0,2)	1 (0,2)
Arzneimittel-bedingter Leberschaden	0	1 (0,2)
Autoimmune Hepatitis	0	1 (0,2)
Cholangitis	0	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,5)	0
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,2)	0
Pruritus	1 (0,2)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	2 (0,5)
Arthralgie	0	1 (0,2)
Polymyositis	0	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,2)	3 (0,7)
Akute Nierenschädigung	2 (0,5)	0
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,2)	2 (0,5)
IgM-Nephropathie	1 (0,2)	0
Nierenversagen	1 (0,2)	0
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,0)	0
Ermüdung	3 (0,7)	0
Asthenie	1 (0,2)	0
Untersuchungen	11 (2,7)	23 (5,7)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (0,7)	10 (2,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (0,7)	8 (2,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,5)	1 (0,2)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (0,5)	4 (1,0)
Aspartat-aminotrans-ferase erhöht	1 (0,2)	0
Gewicht erniedrigt	1 (0,2)	0

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 402	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 403
Lipase erhöht	1 (0,2)	0
Myokardnekrose-Marker erhöht	1 (0,2)	0
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0	1 (0,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	0	2 (0,5)

a. Teilmenge der Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung erhalten haben.
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignis

I Anhang D Ergebnisse zu den immunvermittelten Nebenwirkungen

Tabelle 24: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 338	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 342
Kategorie PT^a		
TOPAZ-1		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	147 (43,5)	111 (32,5)
Pneumonitis	4 (1,2)	6 (1,8)
Hepatische Ereignisse	5 (1,5)	3 (0,9)
Diarrhö/ Kolitis	58 (17,2)	53 (15,5)
Nebennierenrindensuffizienz	4 (1,2)	1 (0,3)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,3)	0 (0)
Hyperthyreose	8 (2,4)	3 (0,9)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0)
Hypothyreose	25 (7,4)	11 (3,2)
Thyroiditis	1 (0,3)	0 (0)
Renale Ereignisse	0 (0)	3 (0,9)
Dermatitis oder Ausschlag	71 (21,0)	43 (12,6)
Pankreas Ereignisse	5 (1,5)	2 (0,6)
Myositis	0 (0)	1 (0,3)
Andere seltene / maligne Ereignisse	2 (0,6)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 338	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 342
Kategorie PT^a		
TOPAZ-1		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	13 (3,8)	10 (2,9)
Pneumonitis	3 (0,9)	2 (0,6)
Hepatische Ereignisse	1 (0,3)	1 (0,3)
Diarrhö/ Kolitis	4 (1,2)	6 (1,8)
Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Dermatitis oder Ausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Pankreas Ereignisse	3 (0,9)	0 (0)
Myositis	0 (0)	1 (0,3)
Andere seltene / maligne Ereignisse	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige immunvermittelte schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin N = 338	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 342
Präspezifizierte Kategorie PT^a		
TOPAZ-1		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs^b	13 (3,8)	10 (2,9)
Pneumonitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Hepatische Ereignisse	2 (0,6)	2 (0,6)
Diarrhö/ Kolitis	5 (1,5)	7 (2)
Dermatitis oder Ausschlag	3 (0,9)	0 (0)
Pankreas Ereignisse	2 (0,6)	0 (0)
Andere seltene / maligne Ereignisse	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. Operationalisiert als CTCAE 3 - 4		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung muss von einem:einer in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Ärzt:in eingeleitet und überwacht werden.

Durvalumab 1.500 mg wird in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin alle 3 Wochen (21 Tage) bis zu 8 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie angewendet.

Im Rahmen der Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin soll die intravenöse Infusion vor der Gabe der Chemotherapeutika erfolgen. Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≤ 36 kg erhalten eine an das jeweilige Gewicht angepasste Dosierung.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich.

Bei älteren Patient:innen (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patient:innen berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Weder bei Patient:innen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patient:innen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von Durvalumab empfohlen. Daten von Patient:innen mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.

Patient:innen sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Patient:innen mit BTC (insbesondere solche mit Gallenstents) sollten vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht und danach regelmäßig auf die Entwicklung einer Cholangitis oder einer Infektion der Gallengänge überwacht werden.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die biliären Karzinome stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach ist Durvalumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren angezeigt.

Der pU operationalisiert die Erkrankung der biliären Karzinome über intrahepatische Gallengangskarzinome, Karzinome der Gallenblase und bösartige Neubildungen sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (darunter auch Karzinome der extrahepatischen Gallenwege). Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) werden nicht berücksichtigt.

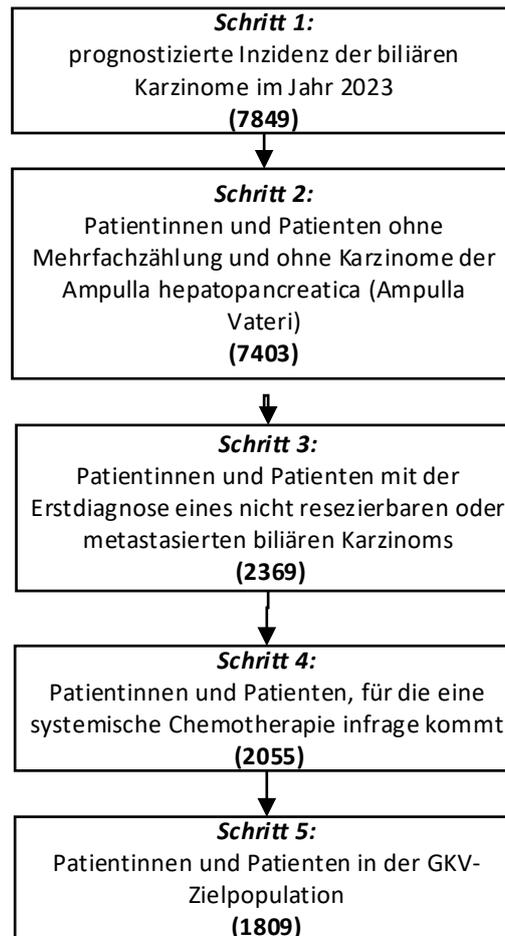
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass die Kombinationstherapie von Gemcitabin und Cisplatin zur palliativen, systemischen Erstlinientherapie der nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinomen zwar leitlinienkonform sowie verordnungs- und erstattungsfähig gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2] wäre, aber dennoch eine Off-Label-Behandlung in Deutschland darstelle. Dem pU zufolge bestehe daher ein großer medizinischer Bedarf an weiteren wirksamen, sicheren und gut verträglichen zugelassenen Therapieoptionen zur systemischen Erstlinienbehandlung der biliären Karzinome.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Erkrankung der biliären Karzinome berücksichtigt der pU Codierungen gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aus den Kategorien C22 (Bösartige Neubildung der Leber und intrahepatischen Gallengänge), C23 (Bösartige Neubildung der Gallenblase) und C24 (Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege). Tumore der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri), werden vom pU ausgeschlossen. Für jede ICD-Codierung der biliären Karzinome ermittelt der pU die Inzidenz separat.

Schritt 1: Prognostizierte Inzidenz der biliären Karzinome im Jahr 2023

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz der biliären Karzinome im Jahr 2023.

Inzidenz der intrahepatischen Gallengangskarzinome (ICD-10 C22.1)

Der pU entnimmt zunächst die prognostizierten, geschlechtsspezifischen, rohen Inzidenzraten des Diagnosecodes ICD-10 C22 („bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge“) für das Jahr 2022 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Frauen: 7,4 pro 100 000 Personen; Männer: 17,9 pro 100 000 Personen) [3]. Dann bestimmt der pU die Inzidenzrate für die in dem Diagnosecode ICD-10 C22 abgebildete Subkategorie ICD-10 C22.1 („intrahepatisches Gallengangskarzinom“). Hierzu zieht der pU zunächst den in der Zusatzauswertung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zum Bericht des Jahres 2017 „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ des RKI und der GEKID [4] ausgewiesenen geschlechtsspezifischen Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen Gallengangskarzinomen (ICD-10 C22.1) an allen bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) heran (Frauen: 40 %; Männer: 19 %). Hieraus berechnet der pU die prognostizierten Inzidenzraten für Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen Gallengangstumoren für das Jahr 2022 (Frauen: 3,0 pro 100 000 Personen; Männer: 3,4 pro 100 000 Personen; gesamt: 3,2 pro 100 000 Personen).

Inzidenz der Gallenblasenkarzinome (ICD-10 C23) sowie der Gallenwegskarzinome (ICD-10 C24)

Vom RKI werden die Inzidenzraten für die ICD-10-Codes C23 (Gallenblasenkarzinome) und C24 (Gallenwegskarzinome) gemeinsam summiert ausgewiesen (5,9 Frauen und 6,3 Männer pro 100 000 Personen für das Jahr 2022) [3]. Zur Ermittlung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten für die jeweiligen Diagnosecodes ICD-10 C23 sowie ICD-10 C24 zieht der pU deshalb zunächst die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten diagnoseübergreifenden geschlechtsspezifischen inzidenten Fallzahlen für die Diagnosecodes ICD-10 C23 und ICD-10 C24 im Jahr 2019 [5] heran. Dann bestimmt er jeweils die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode ICD-10 C23 (Frauen: 38,1 %; Männer: 18,5 %) sowie ICD-10 C24 (Frauen: 61,9 %; Männer: 81,5 %) an der Summe der Diagnosecodes ICD-10 C23 und ICD-10 C24. Diese Anteilswerte wendet er schließlich auf die vom RKI summiert ausgewiesenen, prognostizierten, geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten für das Jahr 2022 an [3] und ermittelt dadurch eine geschlechterübergreifende, prognostizierte Inzidenzrate für Patientinnen und Patienten mit Gallenblasenkarzinomen (ICD-10 C23) von 1,7 pro 100 000 Personen sowie für Patientinnen und Patienten mit Gallenwegskarzinomen (ICD-10 C24) von 4,5 pro 100 000 Personen.

Insgesamt berechnet der pU eine Inzidenzrate von 9,3 pro 100 000 Personen mit biliären Karzinomen als Summe der Inzidenzraten aus den Diagnosecodes C22.1, C23 und C24 im Jahr 2022 [6].

Diese multipliziert der pU mit den entsprechenden prognostizierten Anzahlen der Personen gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1L2W2 – sinkende Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, moderate Lebenserwartung und Wanderung) [7]. Dadurch ermittelt der pU eine Anzahl von 7849 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit biliären Karzinomen im Jahr 2023 (3819 Patientinnen und 4030 Patienten).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten ohne Mehrfachzählung und ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri)

Der pU trifft die Annahme, dass die Inzidenz aller Personen mit biliären Karzinomen in Deutschland mit der Inzidenz der erwachsenen Personen mit biliären Karzinomen in Deutschland gleichzusetzen sei, da die Krankheit bei Minderjährigen äußerst selten vorkomme und das mittlere Erkrankungsalter für alle 3 Diagnosegruppen (ICD-10 C22.1, C23 und C24) bei über 70 Jahren liege.

Da laut pU Tumore gemäß der berücksichtigten ICD-10-Codes gleichzeitig auftreten können und dadurch mehrfach in der Inzidenz erfasst werden würden, bereinigt der pU zunächst die ermittelten Inzidenzen aus Schritt 1 um mögliche Mehrfachzählungen, in dem er diese Patientinnen und Patienten bei der Herleitung nicht weiter berücksichtigt. Hierzu entnimmt der pU zunächst den Auswertungen des Tumorregister München (TRM) aus den Jahren 1998 bis 2020 [8-10] jeweils die geschlechtsspezifischen Anzahlen der Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen Gallengangskarzinomen (ICD-10 C22.1), Gallenblasentumoren (ICD-10 C23) und Gallenwegstumoren (ICD-10 C24).

Bereinigung der Inzidenz der intrahepatischen Gallengangskarzinome (ICD-10 C22.1)

Anschließend entnimmt der pU dem TRM [8] Angaben zur Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit intrahepatischen Gallengangskarzinomen (ICD-10 C22.1) und mit mindestens einem weiteren Malignom der Gallenblase und /oder Gallenwege (ICD-10 C23 bis C24) (1 Patient von 408; 0 Patientinnen von 319). Der pU berechnet daraus den Anteilswert derjenigen, bei denen neben einem intrahepatischen Gallengangskarzinom weitere Malignome der Gallenblase oder Gallenwege vorliegen. Der ermittelte Anteilswert wird dann mit der berechneten geschlechtsspezifischen Inzidenz aus Schritt 1 multipliziert und die sich ergebende Anzahl (3 Patienten) von der Gesamtzahl an Patienten mit dem Diagnosecode C22.1 abgezogen. Es resultiert eine Anzahl von 1409 neu erkrankten Patienten und 1287 Patientinnen (insgesamt 2696 Betroffene) mit intrahepatischen Gallengangstumoren ohne Mehrfachzählungen im Jahr 2023.

Bereinigung der Inzidenz der Gallenblasenkarzinome (ICD-10 C23) sowie der Gallenwegskarzinome (ICD-10 C24)

Dasselbe Vorgehen zur Bereinigung von Mehrfachzählungen wendet der pU bei Patientinnen und Patienten mit Gallenblasentumoren (ICD-10 C23) und Gallenwegstumoren (ICD-10 C24) an. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 1393 neu erkrankten Patientinnen und Patienten (937 Frauen; 456 Männer) mit Gallenblasentumoren (ICD-10 C23) und 3739 neu erkrankte Patientinnen und Patienten (1586 Frauen; 2153 Männer, eigene Berechnungen) ohne Mehrfachzählungen mit Gallenwegstumoren (ICD-10 C24) im Jahr 2023.

Als weiteren Bereinigungsschritt für Patientinnen und Patienten mit Gallenwegstumoren (ICD-10 C24) ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri), welches laut pU nicht zu den biliären Karzinomen gezählt wird. Hierzu entnimmt der pU nach Geschlecht differenzierte Inzidenzraten von 0,38 Frauen pro 100 000 Personen und 0,63 Männern pro 100 000 Personen aus der Publikation von Albores-Saavedra et al. (2009) [11], welche Krebsregisterdaten des US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program mit Daten aus den Jahren 1973 bis 2005 aus verschiedenen US-Bundesstaaten, die ca. 26% der US-Bevölkerung abdecken, beinhalten. Diese wendet er auf die geschlechtsspezifische Bevölkerungszahl gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1L2W2 – sinkende Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, moderate Lebenserwartung und Wanderung) [7] aus Schritt 1 an (41 544 700 Männer und 42 908 400 Frauen). Unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) sowie der Mehrfachzählungen ermittelt der pU 3314 neu erkrankte Patientinnen und Patienten (1422 Frauen; 1892 Männer) mit Gallenwegstumoren (ICD-10 C24) im Jahr 2023.

Insgesamt berechnet der pU eine Anzahl von 7403 Patientinnen und Patienten mit biliären Karzinomen (3646 Frauen und 3757 Männer) als Summe der Fallzahlen aus den Diagnosecodes C22.1, C23 und C24 im Jahr 2023.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinoms

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinomen als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [12].

Für die Anteile an Tumoren des UICC-Stadiums IV zieht der pU erneut den Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI heran [3]. Da laut pU keine spezifischen epidemiologischen Daten für das intrahepatische Gallengangskarzinom (ICD-10 C22.1) zur

Verfügung stehen, nutzt der pU für die Abschätzung des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode ICD-10 C22.1 die geschlechtsdifferenzierten Anteilswerte gemäß dem UICC-Stadium IV des übergeordneten Diagnosecodes ICD-10 C22 (Leberkarzinome) (Frauen: 36 %; Männer: 35 %). Geschlechtsdifferenzierte Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit den Diagnosecodes ICD-10 C23 und ICD-10 C24 im UICC-Stadium IV (Frauen: 35 %; Männer: 25 %) werden im Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI [3] kombiniert ausgewiesen. Dementsprechend setzt der pU sowohl für Gallenblasen- als auch Gallenwegskarzinomen den gleichen gemeinsamen Anteilswert an.

Der pU überträgt die geschlechtsspezifischen Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt 3 und berechnet auf diese Weise insgesamt 2369 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinomen (Frauen: 1289; Männer: 1080).

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Chemotherapie infrage kommt

Als nächsten Schritt ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Chemotherapie infrage kommt. Der pU operationalisiert diese auf Grundlage der Klassifikation des Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS), wobei laut pU in Anlehnung an Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten mit einem Allgemeinzustand von 0 bis 2 gemäß ECOG-PS eine Chemotherapie mit Cisplatin + Gemcitabin infrage kommt. Da laut pU keine öffentlich verfügbaren Daten zu Anteilswerten für Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 für Deutschland verfügbar sind, zieht der pU eine südkoreanische Studie von Park et al. [13] aus dem Jahr 2017 heran. In dieser Studie wurde der Krankheitsverlauf von 482 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich zwischen September 2006 und Februar 2015 mit einem metastasierten biliären Karzinom in 1 Krankenhaus in Seoul vorstellten, beobachtet und Daten zum gesundheitlichen Status erhoben. Aus dieser Studie entnimmt der pU einen geschlechterübergreifenden Anteilswert von 86,7% für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 und multipliziert diesen mit dem Ergebnis aus Schritt 3. Somit ermittelt der pU 2055 Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Chemotherapie infrage kommt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Patientinnen und Patienten von 88,05 % [14,15] ermittelt der pU eine Anzahl von 1809 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es wird grundsätzlich die Angabe einer Spanne empfohlen, um verschiedene bestehende Unsicherheiten besser zu berücksichtigen.

Allerdings liegen in der Herleitung methodische Schwächen vor, die im Folgenden beschrieben werden und durch die die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt unterschätzt ist.

Zu den Schritten 1 und 2: prognostizierte Inzidenz des biliären Karzinoms abzüglich Mehrfachzählung und Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) im Jahr 2023

Es ist unklar, inwieweit die geschlechtsdifferenzierten Anteilswerte des intrahepatischen Gallengangskarzinoms an allen Karzinomen der Leber gemäß den Zusatzauswertungen des RKI [4] mit einem Datenstand aus den Jahren 2013/2014 auf heutige Anteilsschätzungen übertragbar sind.

Der pU operationalisiert die biliären Karzinome über die Karzinome der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge und Karzinome der Gallenblase. Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) (ICD-10 C24.1) werden nicht berücksichtigt. Gemäß der Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [16] zählen Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) zu den extrahepatischen Gallengangskarzinomen, können aber auch als Subgruppe der Tumore des Duodenums und der Ampulla angesehen werden. Darüber hinaus zählen die ICD-10-Codierungen C22.7 („Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber“) sowie C22.9 („Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet“) zu den intrahepatischen Gallengangskarzinomen. Bei Einbezug dieser zusätzlichen ICD-10-Codierungen (C24.1, C22.7 und C22.9) kann sich eine höhere Ausgangsbasis der prognostizierten Inzidenz ergeben.

Des Weiteren ist die Bereinigung der Patientenzahlen durch den pU um diejenigen Personen, die an mehreren unterschiedlichen Stellen des Gallenkomplexes von Karzinomen betroffen sind, methodisch nicht nachvollziehbar: Eine komplette Streichung dieser Personen in allen ICD-Codierungen führt zu einer Unterschätzung, da sie zumindest als 1 Fall hätten berücksichtigt werden können.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose eines nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinoms

Der pU schließt durch die Festlegung auf die UICC-Stadium IV solche Patientinnen und Patienten aus der Zielpopulation aus, deren biliäres Karzinom sich noch nicht in einem metastasierten aber dennoch nicht resezierbaren Zustand befindet. Dies führt ebenfalls zu einer Unterschätzung. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab [17] wurde der Anteil an nicht resezierbaren und / oder metastasierten biliären Karzinomen mit

60 % bis 70 % auf Basis von 4 Studien angegeben [18-21]. Diese Spanne wurde in der zugrunde liegenden Dossierbewertung als unsicher bewertet [17].

Ebenso werden ggf. Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen, deren Tumor von einem früheren Tumorstadium im Betrachtungsjahr in das UICC-Tumorstadium IV bzw. in ein nicht resezierbares Stadium progrediert.

Unsicherheit besteht bezüglich der Übertragbarkeit der Anteilswerte von Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit dem Diagnosecode ICD-10 C22 im UICC-Stadium IV auf die Unterdiagnose ICD-10 C22.1 sowie der Anwendung des gleichen Anteilswertes für die Diagnosen ICD-10 C23 und ICD-10 C24. Darüber hinaus lagen hohe Anteilswerte an Fällen mit unbekanntem Stadium gemäß dem RKI-Bericht [3] vor.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Chemotherapie infrage kommt

Gemäß der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie werden alle Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS Klasse 0 bis 2 für eine systemische Chemotherapie mit Cisplatin + Gemcitabin eingeschlossen, wenn diese keine Hirnmetastasen aufweisen und eine ausreichende Funktion von Hämatopoese, Leber und Niere gegeben ist [2].

Die vom pU zitierte Studie von Park et al. [13] weist verschiedene Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien auf (z. B. Einschluss u. a. nur bei metastasierten Fällen, histologisch bestätigter Diagnose, verfügbarer digitaler Patienteninformation; Ausschluss u. a. bei verschiedenen schwerwiegenden medizinischen Komorbiditäten und Verlegung in ein anderes Krankenhaus), die die Übertragbarkeit auf die Patientenpopulation mit Unsicherheit behaftet. Schließlich bleibt unklar, inwieweit die südkoreanische Studienpopulation auf die deutsche Zielpopulation übertragbar ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt die in Schritt 1 bereits beschriebene Herleitung anhand der Angaben des Statistischen Bundesamtes [7] bis zum Jahr 2028 fort. Hierfür unterstellt der pU konstante rohe Inzidenzraten von 8,9 Frauen je 100 000 Personen und 9,7 Männer je 100 000 Personen [6], welche er mit den prognostizierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes

[7] multipliziert. Laut pU ergibt sich demnach eine altersübergreifende Anzahl von 7888 neu erkrankten Personen für das Jahr 2028.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren	1809	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none">▪ Die Beschränkung auf UICC-Tumorstadium IV▪ Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit mehreren unterschiedlich lokalisierten biliären Karzinomen.

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin benannt:

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar. Für Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin macht der pU Angaben für das 1. Behandlungsjahr und differenziert dabei nach einer Kombinationsphase, in der eine Gabe der 3 Wirkstoffe stattfindet, und einer anschließenden Monotherapiephase, in der ausschließlich eine Gabe von Durvalumab erfolgt. Der pU setzt für Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin jeweils 8 Zyklen à 21 Tage an, gefolgt von einer Monotherapie mit Durvalumab für weitere 7 Zyklen à 28 Tage. Dies entspricht der Fachinformation [1]. Für Cisplatin in der Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU gemäß Vorgaben der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2]. 8 Zyklen à 21 Tage zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Da in der Fachinformation [1] für Durvalumab und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Durvalumab entspricht der Fachinformation [1]. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cisplatin und Gemcitabin sowohl in der Kombinationstherapie mit Durvalumab als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Dosierungsangaben der Wirkstoffe aus der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [2].

Demnach richtet sich der Verbrauch von Cisplatin und Gemcitabin nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene (Körpergröße: 172,5 cm; Körpergewicht: 77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [22] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 15.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt noch 1,77 €. Der pU veranschlagt stattdessen 2,00 €. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vom pU angegebenen Kosten stimmen mit dem letztgenannten Stand der Lauer-Taxe überein.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind weitestgehend nachvollziehbar [1,23,24].

Für Durvalumab (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) können verschiedene Laborleistungen und Kontrolluntersuchungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU veranschlagt für Durvalumab, Cisplatin und Gemcitabin jeweils Zuschläge in Höhe von 100 € pro Applikationseinheit für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 96 471,88 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe und beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Durvalumab (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie), die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die vom pU berücksichtigten Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe abweichen.

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten für Gemcitabin und Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren	91 739,76	32,12	4700	96 471,88 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin sind plausibel. Für Durvalumab (in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie), die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren	3593,76	32,12	3200	6825,88	
<p>a. Angaben des pU b. Die Angabe bezieht sich auf das 1. Behandlungsjahr GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Durvalumab beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Der pU gibt ebenfalls an, dass die Therapie mit Durvalumab in der Regel ambulant durchgeführt wird. Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils nimmt der pU nicht vor.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Januar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [online]. 2022 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2013/2014; Zusatzauswertungen, Abbildung: Leberkrebs C22. [Krebs in Deutschland (GEKID, Zentrum für Krebsregisterdaten), 2017] [online]. 2017 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=753414&p_fid=27148&p_f_typ=GRA&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hlp_nr=&sprache=D&p_sprachkz=D&p_lfd_nr=8&p_news=&p_modus=2&p_window=&p_janein=J.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 13.09.2022, Abrufdatum: 20.09.2022. 2022.
6. AstraZeneca. Berechnung der Zielpopulation. 2023.
7. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland; Grundlage: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021); Variante 6: G1L2W2; Destatis-Datenbankabfrage [online]. 2023 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
8. Tumorregister München. ICD-10 C22.1; Cholangiokarzinom Inzidenz und Mortalität [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC221_G-ICD-10-C22.1-Cholangiokarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
9. Tumorregister München. ICD-10 C23; Gallenblasentumor Inzidenz und Mortalität [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC23_G-ICD-10-C23-Gallenblasentumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.

10. Tumorregister München. ICD-10 C24; Gallenwegstumor Inzidenz und Mortalität [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC24_G-ICD-10-C24-Gallenwegstumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
11. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K et al. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. J Surg Oncol 2009; 100(7): 598-605. <https://dx.doi.org/10.1002/jso.21374>.
12. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
13. Park HS, Park JS, Chun YJ et al. Prognostic Factors and Scoring Model for Survival in Metastatic Biliary Tract Cancer. Cancer Res Treat 2017; 49(4): 1127-1139. <https://dx.doi.org/10.4143/crt.2016.538>.
14. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juni 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; Stichtag (31.12.2021), Geschlecht; Stand: Februar 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411*#abreadcrumb.
16. Sinn M, Arnold D, Borner M et al. DGHO-Leitlinie; Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-79_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. Visc Med 2016; 32(6): 395-400. <https://dx.doi.org/10.1159/000453013>.
19. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 2014; 25(12): 2328-2338. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.

20. Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7(9): 943-962. <https://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-17-0245>.
21. Wang M, Chen Z, Guo P et al. Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential. *J Cell Mol Med* 2021; 25(2): 618-628. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.16151>.
22. Bundesamt; S. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
23. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juli 2021.
24. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Oktober 2020.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 10.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
26. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 10.02.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.