

Durvalumab (biliäres Karzinom)

Addendum zum Projekt A23-26
(Dossierbewertung)

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

ADDENDUM

Projekt: A23-83

Version: 1.0

Stand: 15.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1635

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (biliäres Karzinom) – Addendum zum Projekt A23-26

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.08.2023

Interne Projektnummer

A23-83

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann

Schlagwörter

Durvalumab, Gemcitabin, Cisplatin, Gallenwegstumoren, Nutzenbewertung, NCT03875235

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Analysen der China-Erweiterungskohorte und der globalen Kohorte für den Endpunkt Gesamtüberleben	2
2.2 Analysen der AESI für die gepoolte Kohorte ohne Einschluss von SMQs.....	3
2.3 Nachgereichte Studienunterlagen zur China-Erweiterungskohorte	5
2.4 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	4
Tabelle 3: Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDra	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.08.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-26 (Durvalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden, im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- separate Analysen der China-Erweiterungskohorte und der globalen Kohorte für den Endpunkt Gesamtüberleben
- Analysen zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI) für die gepoolte Kohorte ohne Berücksichtigung von SMQs

Zudem wurde um eine Einschätzung zum im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten englischsprachigen Appendix zum Studienbericht zu der China-Erweiterungskohorte gebeten.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin [1] wurde die Studie TOPAZ-1 herangezogen, in der Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin in der Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinom verglichen wurde. Die auf Basis der patientenindividuellen Daten gepoolte Analyse der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte wurde als relevante Studienpopulation herangezogen. In die globale Kohorte wurden Patientinnen und Patienten aus weltweit verteilten Studienzentren eingeschlossen. Die separate Rekrutierung der China-Erweiterungskohorte erfolgte nach Angabe des pU zum Zweck der Zulassung von Durvalumab in China. Für Patientinnen und Patienten der China-Erweiterungskohorte und der globalen Kohorte galten nahezu identische Studienprotokolle und statistische Analysepläne (SAPs).

2.1 Analysen der China-Erweiterungskohorte und der globalen Kohorte für den Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Nutzenbewertung die gepoolte Population der Studie TOPAZ-1 herangezogen. In seiner Stellungnahme [2] reicht der pU separate Analysen der globalen Kohorte (Datenschnitt vom 25.02.2022) und der China-Erweiterungskohorte (Datenschnitt vom 14.10.2022) nach. Für die Nutzenbewertung sind weiterhin die in der Dossierbewertung dargestellten Ergebnisse der gepoolten Kohorte relevant.

Tabelle 1 stellt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die globale Kohorte und die China-Erweiterungskohorte separat dar. Die Daten aus den Angaben des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin
	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					
globale Kohorte ^b	341	12,9 [11,6; 14,1] 248 (72,7)	344	11,3 [10,1; 12,5] 279 (81,1)	0,76 [0,64; 0,91]; 0,002 ^c
China- Erweiterungskohorte ^d	65	9,1 [6,3; 13,7] 43 (66,2)	65	9,2 [7,1; 10,2] 51 (78,5)	0,78 [0,51; 1,18]; 0,238
a. Effekt und KI: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Krankheitsstatus und primärerer Tumorlokalisation b. Datenschnitt vom 25.02.2022 c. eigene Berechnung aus Angaben zum KI d. Datenschnitt vom 14.10.2022 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der globalen Kohorte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. In der China-Erweiterungskohorte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die nachgereichten Ergebnisse der einzelnen Kohorten sind sowohl in der Effektrichtung als auch bei der Lage der Punktschätzungen untereinander konsistent.

2.2 Analysen der AESI für die gepoolte Kohorte ohne Einschluss von SMQs

In der Nutzenbewertung wurden für Aussagen zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UEs) die in der Studie TOPAZ-1 präspezifizierten AESI herangezogen. Für die AESI in der gepoolten Kohorte lagen jedoch ausschließlich Ergebnisse vor, in die, anders als prädefiniert, zusätzlich die SMQs Erkrankungen der Leber, biliäre Erkrankungen und hämatopoetische Zytopenien eingingen. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, bilden diese SMQs teilweise Symptome der Grunderkrankung und Nebenwirkungen der

Chemotherapie ab, sind jedoch für die Bewertung immunvermittelter UEs nicht relevant. In der Nutzenbewertung wurden daher für immunvermittelten UEs die Auswertungen von AESI der globalen Kohorte zum Datenschnitt vom 25.02.2022 herangezogen, die der Präspezifizierung im Studienprotokoll entsprechend die oben genannten SMQs nicht enthalten. In seiner Stellungnahme reicht der pU für die gepoolte Kohorte Analysen der AESI ohne Einschluss von SMQs nach. Diese werden in der vorliegenden Bewertung für die Aussagen zu immunvermittelten UEs herangezogen.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zu den AESI für die gepoolte Kohorte ohne Einschluss von SMQs zusammen. Die Daten aus den Angaben des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 2: 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					
immunvermittelte SUEs ^c	402	15 (3,7)	403	14 (3,5)	1,07 [0,57; 2,20]; 0,902
immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	402	15 (3,7)	403	14 (3,5)	1,07 [0,57; 2,20]; 0,902
a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4] c. gepoolte Analyse ohne Berücksichtigung von SMQs: Datenschnitte vom 14.10.2022 (China- Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die Endpunkte immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und immunvermittelte schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) 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.

2.3 Nachgereichte Studienunterlagen zur China-Erweiterungskohorte

In seinem Dossier hat der pU eine auf Basis der patientenindividuellen Daten gepoolte Analyse zweier Kohorten, der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte, vorgelegt. Diese gepoolte Kohorte wurde als relevant eingeschätzt und zur Bewertung herangezogen. Für die globale Kohorte legte der pU in seinem Dossier einen Studienbericht vor. Für die China-Erweiterungskohorte lag der Studienbericht mit dem Dossier nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben war nicht ersichtlich, ob zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für die China-Erweiterungskohorte für den Datenschnitt vom 14.10.2022 bereits ein Studienbericht verfügbar war. Im Rahmen seiner Stellungnahme hat der pU Daten für die China-Erweiterungskohorte nachgereicht [2].

Zum einen stellt der pU in seiner Stellungnahme die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Hazard Ratio [HR], Konfidenzintervall [KI] und p-Wert) der China-Erweiterungskohorte der globalen Kohorte und der gepoolten Kohorte gegenüber. Diese sind im Abschnitt 2.1 dargestellt. Zum anderen legt er ein separates Dokument vor, das er als Appendix zum Studienbericht bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um den Abschnitt 14 des Studienberichts (darin enthaltene Auswertungen vom 16.12.2022) handelt, welcher gemäß ICH E3 aufgebaut ist. Gemäß der Guideline ICH E3 [5] werden im Abschnitt 14 Tabellen, Abbildungen und Diagramme dargestellt, auf die im Text des Studienberichts referenziert wird, die aber darin nicht enthalten sind. Weitere Teile des Studienberichts oder separate Auswertungen legt der pU nicht vor. Ungeachtet dessen sind die relevanten Daten der China-Erweiterungskohorte bereits in der in der Dossierbewertung A23-26 herangezogenen gepoolten Kohorte enthalten und sind in die Bewertung des Zusatznutzens eingegangen.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin aus der Dossierbewertung A23-26 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-26 und des vorliegenden Addendums.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 22.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-26_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1590: Durvalumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/941/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Durvalumab (Imfinzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 11.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/935/#dossier>.
4. 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).
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 24.08.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.