

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 29.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	BSC ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 wird die Studie ADRIATIC herangezogen. Die ADRIATIC-Studie ist eine noch laufende doppelblinde dreiarmlige RCT. Relevant für die vorliegende Bewertung ist

der Vergleich des Durvalumab-Arms (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit dem Placebo-Arm (im Folgenden Vergleichsarm genannt). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC (Stadium I bis III SCLC [T beliebig, N beliebig, M0] gemäß dem American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) Manual oder der International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC]), welche zuvor eine simultane Radiochemotherapie erhalten hatten. Der Primärtumor der Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC im Stadium I oder II durfte nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes nicht resezierbar sein. Die in der Vorbehandlung eingesetzte Radiochemotherapie erfolgte weitgehend leitlinienkonform. Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach dem Ende der simultanen Radiochemotherapie ein vollständiges Ansprechen (Complete Response), partielles Ansprechen (Partial Response) oder eine stabile Erkrankung (Stable Disease) erreichten und keinen Progress entwickelten.

In die für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme der Studie ADRIATIC wurden 530 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. 264 Patientinnen und Patienten wurden zum Interventionsarm und 266 Patientinnen und Patienten zum Vergleichsarm randomisiert.

Die Behandlung mit Durvalumab erfolgte gemäß Fachinformation. Im Vergleichsarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos.

Primäre Endpunkte der Studie ADRIATIC waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie ADRIATIC war gemäß Studienprotokoll für alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen BSC zulässig, sofern dies notwendig war. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung ein Placebo im Vergleichsarm verabreicht. Zur BSC zählten u. a. eine Behandlung von Stoffwechselstörungen, Symptomkontrolle und Schmerztherapie. Der Einsatz dieser Behandlungen wurde im Rahmen der Studie dokumentiert und hat in beiden Armen in relevantem Umfang stattgefunden. Zusammenfassend wird die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADRIATIC als hinreichend umgesetzt eingeschätzt.

Folgetherapien

Der pU legt in Modul 4 A keine Informationen zu den in der Studie ADRIATIC eingesetzten Folgetherapien vor. Im Studienbericht finden sich lediglich aggregierte Informationen zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien ohne Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen.

In der Studie ADRIATIC waren systemische antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen für die systemische Zweitlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit Progress nach initial LS-SCLC bzw. einer ungenügenden Evidenzlage wird trotz fehlender Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten im relevanten Ausmaß wirksame systemische antineoplastische Folgetherapien nicht zur Verfügung standen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADRIATIC als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ist jeweils niedrig. Bei allen anderen Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), die Endpunkte Husten, Hämoptoe, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers, Wunden Mund, Dysphagie, Periphere Neuropathie und Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) sowie Symptomatik erhoben mittels PGIS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Schmerzen im Arm oder in der Schulter

Für den Endpunkt Schmerzen im Arm oder in der Schulter zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Körperfunktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonitis

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für den PRO-CTCAE damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich für die beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 positive und negative Effekte von Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Schmerzen im Arm oder in der Schulter. Demgegenüber stehen insbesondere für schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß bei schwerwiegenden wie auch schweren immunvermittelten UEs sowie hinsichtlich Schlaflosigkeit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Männern.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radio-chemotherapie nicht progredient ist	BSC ^{b, c}	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. d. In die Studie ADRIATIC wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LS-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium		

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