

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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Mutationen oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokationen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	- neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder - neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab und bestimmt lediglich 1 der 2 vom G-BA benannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie: die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab. Er begründet seine Festlegung dahingehend, dass im Gegensatz zu Nivolumab nur Pembrolizumab (wie auch Durvalumab) für die perioperative, also neoadjuvante und adjuvante Behandlung zugelassen ist und in der Versorgung die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung bereits vor Therapiebeginn getroffen werden müsse. Die Festlegung des pU auf 1 der vom G-BA benannten Therapieoptionen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU aus den beiden vom G-BA bestimmten Alternativen der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie 1 Vergleichstherapieoption auswählen kann.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor. Auf der Interventionsseite identifiziert der pU die Studie AEGEAN, auf der Vergleichsseite die Studie KEYNOTE 671.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist allerdings für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die vorgelegte Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 zu Pembrolizumab nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

Vom pU vorgelegte Daten und Vorgehen des pU

Studie AEGEAN

Die Studie AEGEAN ist eine laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC des Stadiums IIA bis IIIB (N2). Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Vor Protokollversion 4 vom 15.04.2021 konnten sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in die Studie AEGEAN eingeschlossen werden. Mit Protokollversion 4 vom 15.04.2021 wurden entsprechend dem final zugelassenen Anwendungsgebiet von Durvalumab nur noch Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen. Damit einhergehend wurden bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation von den primären Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen (modifizierte-Intention-to-treat[MITT]-Population).

Die Studie AEGEAN umfasst eine globale Kohorte und eine so bezeichnete China-Kohorte, nachfolgend als Erweiterungskohorte bezeichnet. Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers gemäß pU nur Angaben zur globalen Kohorte vorliegen, beziehen sich nachfolgende Angaben auf die globale Kohorte.

In die Studie AEGEAN wurden in die globale Kohorte insgesamt 802 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (N = 400) oder Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant) (N = 402) zufällig zugeteilt. Die MITT-Population (Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation) umfasst 366 zw. 374 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase bis zu 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase maximal bis zu 48 Wochen (12 Zyklen) eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab, während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde.

Primäre Endpunkte der Studie AEGEAN sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben

Studie KEYNOTE 671

Die Studie ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt, der pU war allerdings nicht Sponsor dieser Studie. Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums II, IIIA oder IIIB (N2). Geeignete Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Behandlung des NSCLC erhalten haben. Eine Testung auf EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen im Tumorgewebe war nicht vorgeschrieben. Demnach konnten in die Studie sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen werden. Gemäß

Protokoll Amendment 5 vom 18.07.2019 sollte eine Dokumentation des Mutations- bzw. Translokationsstatus, falls vorhanden, erfolgen.

In die Studie KEYNOTE 671 wurden insgesamt 797 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über bis zu 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine cisplatinbasierte Chemotherapie. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase maximal bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab, während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 671 sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vorgehen des pU

Der pU legt basierend auf den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 einen adjustierten indirekten Vergleich zu Durvalumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkompator Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor. Der pU begründet die Einschränkung auf cisplatinbasierte Chemotherapien damit, dass in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich cisplatinbasierte Chemotherapien verabreicht wurden und so ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed) durchgeführt werden kann.

Auf der Interventionsseite zieht der pU entsprechend die Teilpopulation der mITT-Population der Studie AEGEAN heran, für die vor Randomisierung eine cisplatinbasierte Chemotherapie durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt festgelegt wurde (N = 100 vs. N = 96). Die Teilpopulation umfasst sowohl Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation als auch Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus.

Auf der Vergleichsseite zieht der pU die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 heran. Eine Testung auf EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen im Tumorgewebe war in der Studie wie bereits beschrieben nicht vorgeschrieben. Der pU beschreibt im Dossier, dass in der Studie KEYNOTE 671 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei ca. 3 % und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus bei ca. 70 % liegt. Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind nur Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation umfasst. Der pU geht davon aus, dass im Allgemeinen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation bei maximal 5 % und mit einer EGFR-Mutation bei maximal 14 % und damit insgesamt bei maximal 19 % liegt. Daher sei davon auszugehen, dass der maximale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation in der Studie KEYNOTE 671 bei weniger als 20 % liege. Gemäß pU sind die Populationen der Studie AEGEAN und KEYNOTE 671 bezüglich der EGFR-Mutation oder ALK-Translokation hinreichend vergleichbar.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die Population der zu bewertenden Fragestellung sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Für die vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 liegen für einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten keine Angaben zum EGFR-Mutationsstatus (69 % versus 64 %) und ALK-Translokationsstatus (71 % vs. 65 %) vor. Somit ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit tatsächlich vorliegender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, und die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, in der vorgelegten Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 unklar. Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation liegen nicht vor.

Die Annahme des pU, dass der maximale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 bei < 20 % liege, ist auf Basis der vorliegenden Angaben nicht sachgerecht.

Die Angaben zur Häufigkeit von EGFR-Mutationen in den vom pU im Dossier zitierten Quellen stammen aus 2 deutschen Populationen (CRISP-Register und REASON-Studie) bei größtenteils nicht plattenepitheliale metastasiertem NSCLC sowie einer europäischen Population, zu der keine Angaben zu Tumor- oder Patientencharakteristika vorliegen. Eine Übertragung des Anteils von 14 % der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (siehe oben) auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 ist nicht sachgerecht. Die EGFR-Mutationshäufigkeit bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC variiert stark nach Charakteristika der Patientinnen und Patienten sowie Tumorcharakteristika. So ist von teils wesentlich höheren EGFR-Mutationsraten auszugehen bei nicht-plattenepitheliale NSCLC

im Vergleich mit plattenepithelialem NSCLC, Asiaten im Vergleich mit Kaukasiern, Nichtraucher im Vergleich mit früheren Rauchern oder Rauchern, Frauen im Vergleich mit Männern und älteren im Vergleich mit jüngeren Patientinnen und Patienten. Angaben insbesondere zu den genannten Patienten- bzw. Tumorcharakteristika in der großen Teilpopulation mit unbekanntem EGFR-Mutationsstatus der Studie KEYNOTE 671, die ggf. eine bessere Abschätzung der EGFR-Mutationshäufigkeit in der Gesamtpopulation erlauben, liegen nicht vor.

Die Angaben zur Häufigkeit des ALK-Translokationsstatus in den vom pU im Dossier zitierten Quellen stammen aus dem deutschen CRISP-Register und einer Metaanalyse anhand europäischer NSCLC-Populationen. ALK-Translokationen treten im Vergleich mit EGFR-Mutationen insgesamt wesentlich seltener auf. Unterschiede in der Häufigkeit nach einzelnen Patienten- und Tumorcharakteristika werden allerdings auch für ALK-Translokationen bei fortgeschrittenem NSCLC berichtet. Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 gering ist, ist eine Abschätzung des Anteils anhand der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Zusammenfassend ist die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet, da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, aufgrund des hohen Anteils mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus unklar ist.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.

Tabelle 3: Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^{a, b, c}
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	- neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder - neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.