

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Durvalumab**  
**Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ,  
Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab  
und platinbasierter Chemotherapie**

Berlin, den 24. Juli 2023

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1592,

Auftrag: A23-19, Version 1.0, Stand: 29.06.2023:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6485/2023-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Durvalumab\\_D-921.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6485/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-921.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2023-04-01-D-921:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/937/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingeschlossene Studien.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	7
Endpunkte.....	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
Fazit .....	9
Literaturverzeichnis .....	10

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Bei Lungenkarzinomen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden. Aufgrund der niedrigeren Zellteilungsrate ist die Prognose des NSCLC besser als beim SCLC. Auch das NSCLC wird jedoch häufig erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Klassifikation werden vier Tumorstadien unterschieden. Während die Tumorstadien I und II frühe Krankheitsphasen abbilden, beschreibt Stadium III das lokal fortgeschrittene NSCLC und Stadium IV das NSCLC mit Fernmetastasen.

### Arzneimittel

Durvalumab ist seit **15.10.2018** auf dem deutschen Markt. Die Zulassung bei NSCLC war zunächst **als Monotherapie** auf das lokal fortgeschrittene, inoperable **Tumorstadium (PD-L1  $\geq$  1 %)** bei Patientinnen und Patienten beschränkt, deren Krankheit nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. **Am 30.01.2023** wurde Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie auch zugelassen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, sofern keine sensibilisierenden EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen oder ALK(anaplastische Lymphomkinase)-positiven Mutationen vorliegen.

Durvalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den Liganden PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) bindet und diesen neutralisiert. Die Aktivierung des Immuncheckpoint PD-1 durch PD-L1 hemmt die T-Zell-vermittelte Zytolyse. Durvalumab soll das inhibierende Signal an die T-Zelle unterbinden und dadurch zu einer gesteigerten Immunreaktion gegen den Tumor führen.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Durvalumab wird bewertet bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.25]

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung von Durvalumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC; Erstlinientherapie <sup>d</sup>		
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pembrolizumab als Monotherapie</b> oder</li> <li>• Atezolizumab als Monotherapie oder</li> <li>• Cemiplimab als Monotherapie oder</li> <li>• Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder</li> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>• Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> </ul>
2	mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % ohne sensibilisierende EGFR- Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>• Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>• Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen/Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq</math> 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder</li> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>• Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> </ul>

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder</b></li> <li>• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexede; nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 2) oder</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen/Patienten mit ECOG-PS 2)</li> </ul>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

c. Vom G-BA bei der Festlegung der ZVT bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.

d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

e. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Aus Sicht der AkdÄ ist die festgelegte ZVT sachgerecht. Die leitliniengerechte Therapie des NSCLC richtet sich nach der Tumorphistologie, der PD-L1-Expression und dem Vorliegen von Treibermutationen. Auch der Allgemeinzustand beeinflusst die individuellen Therapieoptionen (1;2). Ein verbreitetes Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist dabei der ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status).

Die alleinige platinbasierte Chemotherapie, die in der Studie POSEIDON als Vergleichstherapie durchgeführt wurde, konnte vermutlich für Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 50$  % ohne ALK- oder EGFR-Aberration bei Rekrutierungsbeginn am 27.06.2017 nicht mehr als „best proven intervention“ im Sinne der Helsinki-Deklaration gelten: Die Keynote-024-Studie, die für diese Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie zeigte, wurde am 10.11.2016 vollpubliziert (3), die FDA (U. S. Food & Drug Administration)-Zulassung für Pembrolizumab in dieser Indikation erfolgte am 24.10.2016, die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 20.07.2017.

Der pU folgt in seiner Auswahl der vorgegebenen ZVT. Bei Fragestellung 2 wählt er allerdings eine Therapieoption aus, die auf Patienten mit ECOG-PS 0–1 beschränkt ist.

### Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für beide Fragestellungen einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor. Da-

bei wird die Kombination Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie gegen Pembrolizumab (Fragestellung 1, PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) bzw. gegen die Kombination Nivolumab/Ipilimumab/platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2, PD-L1-Expression  $< 50\%$ ) verglichen. Aufseiten der Intervention werden hierfür die Studie POSEIDON und auf der Vergleichsseite die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (Fragestellung 1) bzw. CA209-9LA (Fragestellung 2) herangezogen.

Bei allen Studien handelt es sich um multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit ähnlichen Einschlusskriterien:

- histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IV
- keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation
- ECOG-PS  $\leq 1$
- keine vorangegangene systemische Therapie

Die Studie CA209-9LA schloss darüber hinaus auch Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie ein; diese machten jedoch nur 2 % der Studienpopulation aus.

Insgesamt ergeben sich folgende, für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  (Fragestellung 1) bzw. PD-L1-Expression  $< 50\%$  (Fragestellung 2):

- Fragestellung 1:
  - POSEIDON: n = 101 (Intervention), n = 97 (Vergleichsarm)
  - KEYNOTE-024: n = 154 (Intervention), n = 151 (Vergleichsarm)
  - KEYNOTE-042: n = 299 (Intervention), n = 300 (Vergleichsarm)
- Fragestellung 2:
  - POSEIDON: n = 237 (Intervention), n = 240 (Vergleichsarm)
  - CA209-9LA: n = 262 (Intervention), n = 235 (Vergleichsarm)

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zu nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Studienabbruch. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS; KEYNOTE-024), das Gesamtüberleben (OS; KEYNOTE-042 und CA209-9LA) bzw. PFS und OS (POSEIDON). Die untersuchten Patienten waren im Median zwischen 62 und 66 Jahre alt und überwiegend männlich (60–82 % Männer). Insgesamt sind die Patientenpopulationen von POSEIDON und KEYNOTE-024/KEYNOTE-042 bzw. CA209-9LA vergleichbar, allerdings ist in der Studie POSEIDON der Patientenanteil mit weißer Abstammung deutlich niedriger als in den übrigen Studien (Fragestellung 1: 50 % vs. 82 %, Fragestellung 2: 60 % vs. 88 %). Die größte Gruppe der Patienten mit nicht weißer Abstammung sind in allen Studien asiatische Patienten.

### **Eignung der Studien zur Nutzenbewertung**

Entsprechend den Einschlusskriterien der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 und CA209-9LA wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand untersucht (ECOG-

PS  $\leq$  1). Es liegen somit keine Daten für Patienten mit ECOG-PS  $>$  1 vor, obgleich diese Population ebenfalls von der Zulassung umfasst wird. [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 59–I. 66, I. 103–I. 108; Dossier pU, Modul 4A, S. 99–100, S. 273–275, S. 324–327]

In der Studie POSEIDON ist der Patientenanteil mit weißer Abstammung niedriger als in den übrigen Studien (siehe oben). Für Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq$  50 % zeigten Subgruppenanalysen keine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Region (POSEIDON) bzw. Hautfarbe (KEYNOTE-024), was als hinreichende Annäherung an das Merkmal Abstammung betrachtet wird. Bei Patienten mit PD-L1-Expression  $<$  50 % besteht jedoch in der Studie POSEIDON eine qualitative, statistisch signifikante Effektmodifikation für asiatische (Hazard Ratio [HR] 1,45; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,03–2,06) und nicht asiatische Patienten (HR 0,57; 95 % CI 0,45–0,72). Das IQWiG verwirft deshalb die Ähnlichkeitsannahme der Patientenpopulationen zwischen den Studien POSEIDON und CA209-9LA. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die für Fragestellung 2 vorgelegten Studien nicht für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Die Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 bzw. KEYNOTE-042 unterscheiden sich hinsichtlich des Brückenkomparators platin-basierte Chemotherapie (siehe IQWiG Seite I.62–I.64). Diese Unterschiede stellen jedoch laut IQWiG die Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich nicht grundsätzlich in Frage. Auch aus Sicht der AkdÄ kann der durch den pU vorgelegte indirekte Vergleich für Fragestellung 1 herangezogen werden.

### **Endpunkte**

Für **Fragestellung 1** zieht das IQWiG den Datenschnitt der Studie POSEIDON vom 12.03.2021 heran, da dieser den prädefinierten finalen Datenschnitt für das OS darstellt. Der indirekte Vergleich zeigt für das OS von Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq$  50 % keinen signifikanten Unterschied (HR 0,97; 95 % CI 0,67–1,41) zwischen der Studie POSEIDON (HR 0,65; 95 % CI 0,47–0,89) und den gepoolten Daten aus KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (HR 0,67; 95 % CI 0,56–0,80). [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 67–I. 79; Dossier pU, Modul 4A, S. 190–250, S. 276–295, S. 328–361]

Im Vergleichsarm der Studie POSEIDON erfolgten bei einem unklaren Anteil der Patienten ab Zyklus 5 die Erhebungen zu Patient Reported Outcomes (PRO) nicht synchron zum Therapiezyklus. Dadurch wird die Belastung durch die Behandlung in den Studienarmen ungleich abgebildet. Die PRO-Daten der Studie POSEIDON sind deshalb aus Sicht des IQWiG nicht verwertbar. Nach Einschätzung des IQWiG liegen keine ausreichend ergebnissicheren Daten zu Nebenwirkungen vor (unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen in den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024). Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG bezüglich der Aussagen zu den PRO-Erhebungen und zu den Nebenwirkungen an.

Bei mindestens gleichwertiger Effektivität von Pembrolizumab ist aus klinischer Sicht die Pembrolizumab-Monotherapie einer Triple Therapie mit Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierter Chemotherapie vorzuziehen. Bisher zeigte keine Studie für ein solches Triplet aus PD(-L)1-Inhibitor/CTLA(cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein)-4-Inhibitor/platinbasierter Chemotherapie einen Überlebens- oder Morbiditätsvorteil gegen-



über einer Monotherapie mit einem PD(-L)1-Inhibitor. Direkte Vergleiche zur Verträglichkeit liegen nicht vor. Beim indirekten Vergleich der Populationen mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  aus der POSEIDON- und der Keynote-24-Studie zeigten sich für die Kombination Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab statistisch signifikant höhere Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE) unter der Triple-Therapie (HR 1,76; 95 % CI 1,26–2,54) sowie an schweren UE mit CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events)-Grad  $\geq 3$  (HR 1,80; 95 % CI 1,19–2,73). Aufgrund der oben beschriebenen, unzureichenden Datenqualität ist eine Unterlegenheit der Triple-Therapie bezüglich der Verträglichkeit nicht formal gesichert. Aus klinischer Sicht erscheint es jedoch plausibel, dass eine Triple-Therapie schlechter verträglich ist als eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder einem anderen PD-1- oder PD-L1-gerichteten Antikörper.

Wie oben dargestellt, sind die Studien POSEIDON und CA209-9LA ungeeignet für einen indirekten Vergleich. Der vom pU für **Fragestellung 2** vorgelegte Vergleich zeigt einen numerischen Vorteil bezüglich des OS unter der Kombination Nivolumab/Ipilimumab/platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu der Kombination Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie (HR 1,31; 95 % CI 0,98–1,76;  $p = 0,0734$ ). Aus klinischer Sicht hat die Kombination aus Nivolumab/Ipilimumab/platinbasierter Chemotherapie den Vorteil, dass die Chemotherapie hier lediglich zwei statt vier Zyklen umfasst.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da sich für den Endpunkt OS im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt (Fragestellung 1) bzw. der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann (Fragestellung 2, sowie Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität in Fragestellung 1). Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG. Auch der pU beansprucht für beide Fragestellungen keinen Zusatznutzen. Bei beiden Fragestellungen ist aus Sicht der AkdÄ eine Unterlegenheit von Durvalumab/Tremelimumab/platinbasierte Chemotherapie gegenüber der ZVT möglich.  
[IQWiG Dossierbewertung, S. I. 79–I. 82; I. 108–I. 111]

### **Fazit**

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

## **Literaturverzeichnis**

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL\\_S3\\_Praevension-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_S3_Praevension-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf) (letzter Zugriff: 11. Juli 2023). AWMF-Register-Nummer: 020/007OL. Langversion 2.1, Stand: Dezember 2022.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 11. Juli 2023). Version 3.2023, Stand: 13. April 2023.
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833.