



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

24. Juli 2023

**Durvalumab
(neues Anwendungsgebiet, metastasiertes NSCLC,
in Kombination mit Tremelimumab und platinhaltiger Chemotherapie)**

veröffentlicht am 3. Juli 2023

Vorgangsnummer 2023-04-01-D-921

IQWiG Bericht Nr. 1592

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Durvalumab (Imfinzi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Symptomatik
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 3. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Ausmaß des Zusatznutzens
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung der Kombination von Durvalumb (Imfinzi®) mit Tremelimumab (Imjudo®) ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Durvalumb / Tremelimumab ist zugelassen in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 TPS \geq 50%	ICI Monotherapie <u>oder</u> ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-
PD-L1 TPS <50%	ICI in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie <u>oder</u> Platinhaltige Chemotherapie (ECOG PS 2)	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; ICI – Immuncheckpoint-Inhibitor

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht weitgehend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings kann auch bei Pat. mit anderen aktivierenden Mutationen die Indikation zu einer molekular-gezielten Erstlinientherapie bestehen, insbesondere bei reduziertem Allgemeinzustand.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist POSEIDON, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Armen: Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie vs Durvalumab / Chemotherapie vs Chemotherapie.
- Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie führte gegenüber Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate sowie zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- In adjustierten, indirekten Vergleichen zeigten sich keine Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Pembrolizumab Monotherapie bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression bzw. gegenüber Nivolumab / Ipilimumab / Chemotherapie bei Pat. mit niedriger PD-L1-Expression.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde auf 51,8 vs 44,4% im Kontrollarm gesteigert. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 15,5% vs 9,9% in der Kontrolle.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab / Tremelimumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit der Kombination Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie steht eine weitere Option zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zur Verfügung. Belastbare, evidenzbasierte Therapieempfehlungen sind nach Vorliegen von Ergebnissen direkt vergleichender Studien möglich.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Für das Jahr 2022 wurden in Deutschland 35.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 24.700 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland erwartet [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.

3. Stand des Wissens

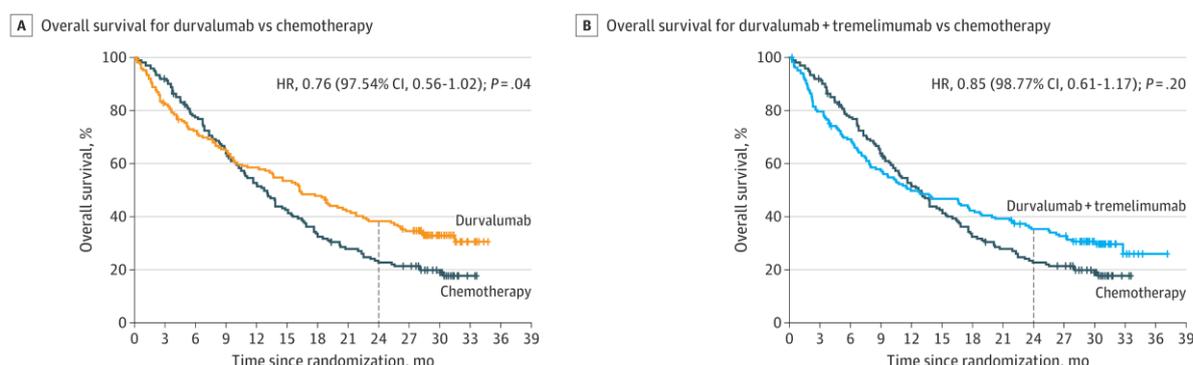
Die Behandlung des metastasierten NSCLC bei Pat. ohne Nachweis prädiktiver genomischer Alterationen erfolgt auf der Basis des Allgemeinzustandes, der PD-L1-Bestimmung und der histologischen Differenzierung [2-5]. Bei Pat. ohne Indikation für eine molekular stratifizierte Therapie gelten folgende Regeln für Empfehlungen in der Erstlinientherapie:

- PD-L1-Expression Tumorzellen (TC) $\geq 50\%$ oder PD-L1 Expression Immunzellen (IC) $\geq 10\%$: Monoimmuntherapie oder Immunchemotherapie, entsprechend den jeweiligen Zulassungsbestimmungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Unabhängig von der PD-L1-Expression: Immunchemotherapie
- Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen Immuntherapie

Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden.

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Tremelimumab ein Anti-CTLA-4-Antikörper. Beide gehören zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Wirksamkeit von Durvalumab allein und in Kombination mit Tremelimumab beim fortgeschrittenen NSCLC wurde bereits in der MYSTIC-Studie gezeigt [6], siehe Abbildung 1:

Abbildung 1: Vergleich von Durvalumab, Durvalumab/Tremelimumab und Chemotherapie [6]



Die Daten zeigten eine Überlegenheit der Immuntherapie bei den Überlebensraten nach 2 Jahren, aber auch die Unterlegenheit gegenüber der Chemotherapie in den ersten 12 Monaten. Jetzt haben die Ergebnisse der Kombination von Immun- und Chemotherapie zur Zulassung von Durvalumab / Tremelimumab geführt. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Durvalumab / Tremelimumab beim fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Johnson 2023 [7]	NSCLC, metastasiert, Erstlinie, alle	Chemotherapie	Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab	676	33,4 vs 46,3 ⁶	4,8 vs 6,2 0,72 ⁷ p = 0,0003	11,7 vs 14,0 0,77 p = 0,003
			Chemotherapie + Durvalumab	675	33,4 vs 48,5	4,8 vs 5,5 0,74 p = 0,0009	11,7 vs 13,3 0,86 n. s. ⁸
	NSCLC, metastasiert, Erstlinie, TPS ≥50%	Chemotherapie	Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab	198			10,8 vs 16,0 0,62 p = 0,0042
	TPS <50%	Chemotherapie	Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab	477	30,5 vs 43,6 ⁶	4,8 vs 6,0 0,77 ⁷ p = 0,0174	12,0 vs 13,3 0,80 p = 0,0259

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis der Daten der Zulassungsstudie wurde die Kombination Durvalumab / Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie für das metastasierte NSCLC im November 2022 von der FDA und im Februar 2023 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab / Tremelimumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie POSEIDON, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Studienarmen:

- Durvalumab / Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie
- Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie
- platinbasierte Chemotherapie

In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Auswertung der Patienten aus dem Durvalumab / Tremelimumab-Arm.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 11. März 2022.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

Die Chemotherapie bestand aus

- Carboplatin / nabPaclitaxel, unabhängig von der Histologie
- Cisplatin oder Carboplatin plus Gemcitabin bei plattenepithelialer Histologie
- Cisplatin oder Carboplatin plus Pemetrexed bei nicht-plattenepithelialer Histologie

Neben der Darstellung des direkten Vergleichs der Immunchemotherapie aus der Zulassungsstudie legt der pU Ergebnisse von adjustierten, indirekten Vergleichen vor. Diese sind

- PD-L1-Expression >50%: Pembrolizumab, Studie KEYNOTE-024, KEYNOTE-042
- PD-L1-Expression <50%: Nivolumab / Ipilimumab + Chemotherapie, Studie CheckMate 9LA

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte von POSEIDON. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Durvalumab / Tremelimumab sowohl in der Gesamtstudie als auch in den beiden Subgruppen signifikant verlängert. Der Unterschied war deutlicher bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression. Darüber hinaus zeigen sich nach 12 bzw. 24 Monaten deutlich höhere Überlebensraten für die Kombinationstherapie.

Die Rate der Folgetherapien lag im Chemotherapie-Arm mit **59,2 vs 44,2%** deutlich höher als im Durvalumab / Tremelimumab – Arm. Insbesondere war die Rate von Immuntherapien mit **31,3 vs 7,8%** höher.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war der zweite koprimary Endpunkt von POSEIDON. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung. Die Ansprechraten der Immunchemotherapie lagen um etwa 50% oberhalb des Chemotherapie-Arms.

Im Dossier fehlen die Daten zur progressionsfreien Überlebenszeit und zu den Ansprechraten bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und des PGIC erhoben. In keiner der Erhebungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [7]

Event	T + D + CT (n = 330)		D + CT (n = 334)		CT (n = 333)	
	Any Grade	Maximum Grade 3/4	Any Grade	Maximum Grade 3/4	Any Grade	Maximum Grade 3/4
Treatment-related ^a						
Any event, No. (%)	306 (92.7)	171 (51.8)	296 (88.6)	149 (44.6)	298 (89.5)	148 (44.4)
Any serious event, No. (%)	91 (27.6)	70 (21.2)	65 (19.5)	48 (14.4)	59 (17.7)	44 (13.2)
Any event leading to discontinuation, ^b No. (%)	51 (15.5)	31 (9.4)	47 (14.1)	24 (7.2)	33 (9.9)	14 (4.2)
Any event leading to death, ^c No. (%)	11 (3.3)	—	7 (2.1)	—	8 (2.4)	—
Event occurring in ≥ 10% of patients in any group, ^d No. (%)						
Anemia	144 (43.6)	57 (17.3)	122 (36.5)	51 (15.3)	145 (43.5)	68 (20.4)
Nausea	124 (37.6)	4 (1.2)	104 (31.1)	1 (0.3)	115 (34.5)	5 (1.5)
Neutropenia	96 (29.1)	53 (16.1)	74 (22.2)	42 (12.6)	75 (22.5)	40 (12.0)
Decreased appetite	69 (20.9)	5 (1.5)	56 (16.8)	1 (0.3)	70 (21.0)	4 (1.2)
Fatigue	65 (19.7)	5 (1.5)	67 (20.1)	7 (2.1)	62 (18.6)	7 (2.1)
Thrombocytopenia	53 (16.1)	18 (5.5)	39 (11.7)	15 (4.5)	53 (15.9)	17 (5.1)
Neutrophil count decreased	35 (10.6)	24 (7.3)	42 (12.6)	24 (7.2)	57 (17.1)	25 (7.5)
Vomiting	47 (14.2)	4 (1.2)	39 (11.7)	1 (0.3)	40 (12.0)	4 (1.2)
ALT increased	34 (10.3)	4 (1.2)	40 (12.0)	7 (2.1)	41 (12.3)	7 (2.1)
Diarrhea	46 (13.9)	5 (1.5)	34 (10.2)	4 (1.2)	35 (10.5)	4 (1.2)
Constipation	27 (8.2)	0	33 (9.9)	0	49 (14.7)	2 (0.6)
Leukopenia	42 (12.7)	9 (2.7)	28 (8.4)	8 (2.4)	36 (10.8)	12 (3.6)
Rash	52 (15.8)	4 (1.2)	39 (11.7)	3 (0.9)	10 (3.0)	0
AST increased	32 (9.7)	1 (0.3)	34 (10.2)	3 (0.9)	31 (9.3)	0
Asthenia	41 (12.4)	8 (2.4)	20 (6.0)	3 (0.9)	26 (7.8)	5 (1.5)
Alopecia	31 (9.4)	0	35 (10.5)	0	20 (6.0)	0
Hypothyroidism	35 (10.6)	0	16 (4.8)	0	3 (0.9)	0
Immune-mediated (grouped terms) ^e						
Any event, No. (%)	111 (33.6)	33 (10.0)	64 (19.2)	23 (6.9)	17 (5.1)	5 (1.5)
Any serious event, No. (%)	32 (9.7)	25 (7.6)	20 (6.0)	16 (4.8)	4 (1.2)	3 (0.9)
Any event leading to discontinuation, ^b No. (%)	19 (5.8)	12 (3.6)	14 (4.2)	10 (3.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
Any event leading to death, No. (%)	2 (0.6)	—	1 (0.3)	—	0	—

Die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag unter Durvalumab / Tremelimumab + Chemotherapie mit **51,8 vs 44,4%** höher als im Kontrollarm. Dominierend unter Durvalumab / Tremelimumab + Chemotherapie waren die Nebenwirkungen der Chemotherapie. Dazu kamen immunvermittelte Nebenwirkungen mit 10,0%.

Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab / Tremelimumab bei **15,5% vs 9,9%** im Kontroll-Arm. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug **3,3% vs 2,4%** unter Chemotherapie.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Ein großer Teil des Berichtes beschäftigt sich mit der Ähnlichkeit der Zulassungsstudie mit den für die indirekten Vergleiche herangezogenen Studien. Der Vergleich ist sehr kleinteilig.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab / Tremelimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab wird regelhaft in Kombination eingesetzt mit:

- Platinderivat: Cis- oder Carboplatin und
- einem weiteren Zytostatikum: Gemcitabin, nabPaclitaxel oder Pemetrexed.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die erste zugelassene Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren war Nivolumab / Ipilimumab, zugelassen in Kombination mit Chemotherapie (2 Zyklen). Jetzt folgt mit Durvalumab / Tremelimumab eine ähnliche Kombination. Hier wurde die Chemotherapie über bis zu 4 Zyklen gegeben. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind eindeutig. Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie führt gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Was ist jetzt die beste Therapie? In den indirekten Vergleichen von Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab Monotherapie bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression ($\geq 50\%$) und gegenüber Nivolumab / Ipilimumab bei niedriger PD-L1-Expression zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit.

Wiederholt wird hier auch die Diskussion über die Subgruppenbildung bei einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Der G-BA hat auf der Basis der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC erneut diese Subgruppe festgelegt. Das ist formal nachvollziehbar, inhaltlich aber problematisch. Da die Expression des Markers PD-L1 ein Kontinuum ist, ist der Grenzwert 50 artefiziell und nicht biologisch begründet. Die Verläufe der Überlebenskurven deuten auch in POSEIDON daraufhin, dass bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression initial die Kombination mit Chemotherapie sinnvoll ist, um frühe Todesfälle bei aggressiven Krankheitsverläufen zu verhindern.

Das Nebenwirkungsspektrum von Durvalumab / Tremelimumab / Chemotherapie liegt im Bereich der bisherigen Erfahrungen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen scheint etwas niedriger als bei anderen Immuncheckpointinhibitor-Kombinationen zu liegen. Solche indirekten Vergleiche sind aber mit großer Vorsicht zu bewerten.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:358-376, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.013](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013)
5. Non-small lung cancer, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2023. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
6. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6:661-674, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.0237](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237)

7. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol 41:1212-1227, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.00975](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. med. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig) und Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) erarbeitet.