

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär
fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom,
Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel;
Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juli 2024 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. August 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation

Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Pembrolizumab sowie Dostarlimab zugelassen. Der Wirkstoff Olaparib ist zur Erhaltungstherapie zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In Anbetracht dessen, dass vom zugelassenen Anwendungsgebiet eindeutig unterschiedliche Therapiesituationen umfasst sind, wird dieses bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt konkretisiert:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in der Rezidiv-Situation lokale Therapieoptionen zur Behandlung des Rezidivs (Resektion,

Strahlentherapie) für die Patientinnen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen.

In der aktuellen S3-Leitlinie² liegt für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Empfehlung vor, welche den pMMR-Status berücksichtigt. Es liegen Empfehlungen vor, die unabhängig vom pMMR-Status und somit für eine diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Gemäß den Empfehlungen dieser Behandlungssituation kann eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. In der S3- Leitlinie wird hinsichtlich der Behandlung mit Chemotherapie vorrangig eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel evidenzbasiert empfohlen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von klinischem Experten ausgeführt, dass die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel) den Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht.

Bei den Wirkstoffen Pembrolizumab und Dostarlimab (jeweils in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) handelt es sich um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem für dieses Anwendungsgebiet zugelassen (Zulassung Pembrolizumab am 21.10.2024; Zulassung Dostarlimab am 15.01.2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Pembrolizumab und Dostarlimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Therapiesituation, weder als Einzelwirkstoffe noch in der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Aufgrund der evidenzbasierten Empfehlung des Einsatzes der Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der S3-Leitlinie gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung dieser Wirkstoffe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet somit derzeit als Therapiestandard in der Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellt.

Da die Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGBV für die zugelassenen Wirkstoffe Pembrolizumab und Dostarlimab in den zu bewertenden Anwendungsgebieten noch ausstehen, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung der neu zugelassenen Wirkstoffe auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnten diese Wirkstoffe in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden.

Die zulassungsüberschreitende Anwendung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse somit zudem den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024.

Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Für eine Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie liegen in der S3-Leitlinie derzeit keine Empfehlungen für eine aktive Therapie für Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom mit pMMR vor.

In Anbetracht dessen, dass das vorliegende Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie vorsieht, wird für diese Phase der Behandlungssequenz das „beobachtende Abwarten“ als ein geeigneter Vergleich erachtet.

Insgesamt wird daher vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie DUO-E vor. Die Studie wird in 202 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Amerika durchgeführt.

Die Studie DUO-E umfasst 3 Studienarme:

- Placebo + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Placebo (Arm A),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Placebo (Arm B),
- Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Olaparib (Arm C).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines epithelialen Endometriumkarzinoms jeglicher Histologie (einschließlich Karzinosarkom) und unabhängig von ihrem Mismatch-Reparatur(MMR)-Status eingeschlossen. Neben Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung im International-Federation-of-Gynecology-and-Obstetrics (FIGO)-Stadium III oder im FIGO-Stadium IV wurden auch Patientinnen mit Rezidiv, deren Heilungschancen durch eine Operation allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie oder systemischen Therapie gering sind, eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine systemische Therapie für das aktuelle Krankheitsstadium erhalten haben. Nur für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung war eine vorherige systemische Behandlung zulässig, sofern diese im Rahmen einer adjuvanten Behandlung (als Teil der vorbereitenden bzw. adjuvanten Krebsbehandlung, die gleichzeitig oder im Anschluss an eine Chemo-Radiotherapie erfolgen konnte) verabreicht wurde und zwischen der letzten Dosis der systemischen Behandlung und dem Zeitpunkt des nachfolgenden Rezidivs mindestens 12 Monate lagen.

Insgesamt wurden in die Studie 718 Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 in einen der 3 Behandlungsarme randomisiert (Arm A, N = 241; Arm B, N = 238; Arm C, N = 239). Stratifiziert wurde dabei nach MMR-Status (defizient vs. profizient), Krankheitsstatus (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und geographischer Region (Asien vs. Rest der Welt).

Die Studie DUO-E ist in 2 Phasen unterteilt. In der 1. Phase (Initialtherapie) erhielten alle Patientinnen Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Durvalumab oder Placebo über mindestens 4 bis maximal 6 Zyklen. Anschließend erhielten die Patientinnen, die keine Anzeichen für eine radiologische Krankheitsprogression aufwiesen, je nach Therapiearm eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab und Placebo (Arm B), Durvalumab und Olaparib (Arm C) oder Placebo (Arm A). Für die Bewertung werden die Patientinnen mit pMMR-Status aus Arm A und Arm C herangezogen.

Der in der Erhaltungstherapie im Arm A durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie DUO-E entspricht hinreichend einer Umsetzung des Beobachtenden Abwartens in der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Primärer Endpunkt der Studie DUO-E war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die laufende Studie DUO-E liegen 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 30.06.2022: Futility-Analyse zum PFS für die globale Population
- Datenschnitt vom 12.04.2023: Primäre Analyse des PFS für die globale Population
- Datenschnitt vom 18.10.2023: 120-Tage-Safety-Update für die Food and Drug Administration (FDA).

Der pharmazeutische Unternehmer legt den präspezifizierten Datenschnitt vom 12.04.2023 für die Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, sowie für den Datenschnitt vom 18.10.2023 Auswertungen für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen. Aus den verfügbaren Informationen geht nicht hervor, dass die FDA den Datenschnitt vom 18.10.2023 explizit nachgefordert hat. Für die Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 12.04.2023 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Endpunktübergreifende Betrachtung

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigt sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Diesbezüglich zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben nur bei Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung. Bei der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil nur bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten dieser Effektunterschied vor dem Hintergrund der geringen Stichprobengröße und der zugrunde liegenden Biologie der entsprechenden Krankheitsstadien diskutiert und eine separate Betrachtung dieser Stadien als nicht sinnvoll erachtet.

Aufgrund der Effektmodifikation hält es der G-BA vorliegend für sachgerecht, in der Gesamtbewertung eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen in Abhängigkeit des Merkmals „Krankheitsstatus zu Baseline“ vorzunehmen. Dabei wird in der vorliegenden Bewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat bewertet. Dieses Vorgehen wird unter Berücksichtigung des Anteils der Subgruppen an der Gesamtpopulation der Studie, dem Ausmaß der Effektunterschiede zwischen den Subgruppen und der klinisch relevanten Abgrenzung zwischen neu diagnostizierter Erkrankung und rezidivierender Erkrankung für sinnvoll erachtet. In der Studie DUO-E war der Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) ein Stratifikationsfaktor.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Placebo.

Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sodass sich hier kein Vorteil ableiten lässt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie DUO-E operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und Patient Global Impression of Severity (PGIS) erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhobenen Endpunkte werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte Lymphödem, urologische Symptome, gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbeln/Taubheitsgefühl, muskulärer Schmerz und Haarausfall (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Endpunkt Geschmacksveränderung (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline“ vor. Diesbezüglich zeigt sich in der Subgruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt sexuelle/vaginale Probleme (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Zum PGIS legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbildet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung werden herangezogen.

Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der Instrumente EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zum PGIC legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, sind in der Auswertung somit nicht berücksichtigt. Eine leichte Verschlechterung stellt jedoch ebenfalls eine patientenrelevante Veränderung dar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur ersten Verschlechterung sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die Endpunkte sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität und negatives Körperbild (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für den Endpunkt kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt sexueller Genuss (erhoben mittels EORTC QLQ-EN24) liegen keine geeigneten Daten vor, da maximal 29 vs. 25 Patientinnen (15 % vs. 13 %) einen Baselinewert und einen weiteren Wert im Studienverlauf hatten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie DUO-E traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zum PRO-CTCAE vor. Im Studienprotokoll ist der Auswahlprozess der PRO-CTCAE Items intransparent und die Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Durvalumab, Carboplatin, Paclitaxel und Olaparib nicht nachvollziehbar. Aufgrund dessen können die Ergebnisse zum PRO-CTCAE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu den immunvermittelten UEs basieren auf einer Kombination der UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) für Durvalumab und den in der Studie erhobenen AESI für Olaparib (u. a. neue primäre Malignität, MDS / AML) sowie UEs von möglichem Interesse (AEPI; Adverse events of possible interest) für Durvalumab, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache weniger wahrscheinlich ist und / oder die meistens oder normalerweise durch andere Ursachen begründet sind. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht geeignet für die Abbildung von immunvermittelten UEs.

Für den PRO-CTCAE und die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen somit jeweils keine geeigneten Daten vor.

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) (SUEs)

Für den Endpunkt MDS/AML (SUEs) trat in beiden Studienarmen kein Ereignis auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Pneumonitis (schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib in der Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E vor.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittel des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib. Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittel des EORTC QLQ-C30), die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage. Für die Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt.

Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung (jeweils erhoben mittels des EORTC QLQ-C30) sowie Geschmacksveränderung (erhoben mittels des EORTC QLQ-EN24) ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib. Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau aller Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand wird insgesamt ein moderater Nachteil in der Endpunktkategorie Morbidität festgestellt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib keine Nachteile bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE, jedoch ein statistisch signifikanter Nachteil bei dem spezifischen UE Anämie.

Insgesamt zeigt sich in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen jeweils kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich moderate Nachteile.

Im Ergebnis wird für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib kein Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der 3-armigen, randomisierten, doppelblinden Studie DUO-E. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wird als niedrig bewertet.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt es für einen relevanten Anteil der Patientinnen keinen Baselinewert oder keinen Wert im Studienverlauf. Daraus ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aller Effektschätzungen zu patientenberichteten Daten.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Durvalumab:

„Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von beobachtendem Abwarten bestimmt.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus zu Baseline (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)“ zeigte sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils eine Effektmodifikation. Aufgrund der beschriebenen Effektmodifikation wird in der Gesamtbewertung die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung und die Gruppe der Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung separat betrachtet.

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

a) Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung

b) Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung:

Zu a)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben moderate Nachteile bei Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber. Diese Nachteile stellen das Ausmaß der Verbesserung beim Gesamtüberleben nicht infrage.

Im Ergebnis wird für die Gruppe der Patientinnen mit neu diagnostizierter Erkrankung für Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab und Olaparib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zu b)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung sowie Geschmacksveränderung ein statistisch signifikanter Nachteil von Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel, gefolgt von Durvalumab + Olaparib gegenüber Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten für Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung in zusammenfassender Interpretation der Daten kein Zusatznutzen fest.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation sind weitgehend rechnerisch nachvollziehbar, jedoch aus methodischen Gründen insgesamt mit Unsicherheiten verbunden, die sich maßgeblich aus folgenden Aspekten ergeben:

Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine Inzidenz zugrunde gelegt, die nicht nur das Endometriumkarzinom umfasst. Zudem wurde die Verteilung der FIGO-Stadien nicht adäquat ermittelt und es ist unklar, inwieweit die Populationen, die den Anteilswerten zum Rezidiv zugrunde liegen, repräsentativ sind. Ebenso ist fraglich, ob der Anteilswert an Ärztinnen und Ärzten, die ein Schema mit einer Chemotherapie bevorzugen, gleichzusetzen ist mit dem Anteil der Patientinnen, für die diese Behandlung infrage kommt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (durchschnittliche Körpergröße von Frauen: 1,66 m)³ des Durchschnittsgewichts (durchschnittliches Körpergewicht von Frauen: 69,2 kg)³, des Durchschnittsalters von Frauen in Deutschland im Jahr 2021 (46 Jahre)^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl)⁴.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Durvalumab	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁴ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 25.04.2024]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	4 – 6	1	4 – 6
<i>Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	8,5 – 10,0	1	8,5 – 10,0
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	239,0 – 281,0	1	239,0 – 281,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin + Paclitaxel ⁵				
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Durvalumab	1 120 mg	1 120 mg	2 x 500 mg + 1 x 120 mg	4 – 6	8 x 500 mg + 4 x 120 mg – 12 x 500 mg + 6 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 = 637 mg oder AUC 6 = 764,3 mg	637 mg – 764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg +	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 50 mg – 6 x 600 mg + 6 x 150 mg +

⁵ S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0 – September 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 50 mg		6 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	4 – 6	4 x 300 mg + 4 x 30 mg – 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
<i>Erhaltungstherapie mit Durvalumab in Kombination mit Olaparib</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	8, 5 – 10,0	25,5 x 500 mg – 30 x 500 mg
Olaparib	2 x täglich 300 mg	600 mg	4 x 150 mg	239,0 – 281,0	956 x 150 mg – 1 124 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin + Paclitaxel ⁵					
Carboplatin	AUC 6 = 764,3 mg	764,3 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Olaparib 150 mg	112 FTA	4 763,36 €	1,77 €	268,74 €	4 492,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Erwachsene Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), die zur Behandlung

- der primär fortgeschrittenen Erkrankung bisher keine systemische Therapie als postoperative bzw. adjuvante Therapie erhalten haben,
- des Rezidivs noch keine Chemotherapie erhalten haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Imfinzi in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imfinzi in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR)“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 18.12.2024

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 21. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. August 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Januar 2025 4. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken