

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: hepatozelluläres
Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 5. Oktober 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Durvalumab

Beschluss vom: 5. Oktober 2023

In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Januar 2023):

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Adjustierter indirekter Vergleich

Durvalumab + Tremelimumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib:

Studie HIMALAYA: Durvalumab + Tremelimumab vs. Sorafenib; RCT

Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib; RCT

1 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-27 | A23-30) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA (Datenschnitt 27.08.2021)	393	16,4 [14,2; 19,6] 262 (66,7)	389	13,8 [12,3; 16,1] 293 (75,3)	0,78 [0,66; 0,92] 0,004 AD: 2,6 Monate
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150 (Datenschnitt 31.08.2020)	375	19,4 [17,1; 23,7] 196 (52,3)	183	13,4 [11,4; 16,9] 110 (60,1)	0,66 [0,52; 0,83] < 0,001 AD: 6 Monate
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b :					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,18 [0,89; 1,57] 0,246

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)					
keine geeigneten Daten ^c					

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)					
keine geeigneten Daten ^c					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)					
keine geeigneten Daten ^c					

Nebenwirkungen^d

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	0,5 [0,5; 0,6] 378 (97,4)	374	0,3 [0,3; 0,4] 357 (95,5)	-
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 361 (98,1)	174	k. A. 171 (98,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	20,4 [14,1; 33,0] 157 (40,5)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	1,30 [1,02; 1,66] 0,034
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51] 0,570
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,18 [0,79; 1,76]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	7,4 [5,7; 11,1] 211 (54,4)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,80 [0,66; 0,97] 0,022 AD: 2,9 Monate

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01] 0,065
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,00 [0,74;1,35]
Abbruch wegen UEs					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. 53 (13,7)	374	n. e. 63 (16,8)	0,74 [0,51; 1,06] 0,099
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79] 0,815
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab + Tremelimumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^e
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
PRO-CTCAE				keine geeigneten Daten ^f	
immunvermittelte UEs				keine geeigneten Daten ^g	
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)				keine geeigneten Daten ^g	
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b indirekter Vergleich nach Bucher ^c Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung für die Studie HIMALAYA vor.					

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

^d Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde für die Studie HIMALAYA der Datenschnitt vom 27.08.2021 und für die Studie IMbrave150 der Datenschnitt vom 29.11.2019 herangezogen.

^e Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.

^f nur in der Studie HIMALAYA erhoben

^g es liegen keine Daten in Modul 4 A vor

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIC = Patient Global Impression of Change; PRO = Patient-reported Outcome; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18 = HCC-specific Quality of Life Questionnaire; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala vs. = versus

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

ca. 1 300 bis 3 770 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

ca. 410 bis 1 200 Patientinnen und Patienten

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: 21. September 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und

Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>	
Durvalumab	76 394,37 €
Tremelimumab	24 649,73 €
Gesamt	101 044,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>	
Atezolizumab	64 877,81 € - 68 557,39 €
Bevacizumab	73 335,78 €
Gesamt	138 213,59 € - 141 893,17 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €
Tremelimumab		100 €	1	1,0	100 €
Atezolizumab		100 €	1	13,0 -26,1	1 300 €- 2 610 €
Bevacizumab		100 €	1	17,4	1 740 €

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>	
Durvalumab	76 394,37 €
Tremelimumab	24 649,73 €
Gesamt	101 044,10 €
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €
Tremelimumab		100 €	1	1,0	100 €

² Bei einem Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Tremelimumab (Imjudo)

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Tremelimumab (Imjudo)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Durvalumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

5. Oktober 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Patientengruppe a

Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Tremelimumab (Imjudo)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 5. Oktober 2023

Patientengruppe b

Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Tremelimumab (Imjudo)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 5. Oktober 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken