



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	38
B.	Bewertungsverfahren	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung	45
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
2.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	53

Veröffentlichungsdatum: 14. Dezember 2023

5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	53
5.2	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	69
5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	77
5.4	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH	83
5.5	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	88
5.6	Stellungnahme DGHO, DGVS, AIO.....	101
D.	Anlagen	119
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	119
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. Januar 2023 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 Zeitpunkt für die Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung bestimmt sich in dem vorliegenden neuen Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“ aufgrund des zeitlich späteren erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels mit dem Wirkstoff Tremelimumab (in dieser Sonderkonstellation) nicht nach dem Zeitpunkt der Zulassung des neuen

Anwendungsgebietes des Arzneimittels mit dem Wirkstoff Durvalumab (5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 2 VerfO). Der Einsatz von Durvalumab im neuen Anwendungsgebiet ist ausschließlich in Kombination mit dem Wirkstoff Tremelimumab zugelassen und setzt damit auch die Zulassung des Arzneimittels Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab im Anwendungsgebiet und dessen erstmaliges Inverkehrbringen voraus. Aus diesem Grund bestimmt sich der Zeitpunkt für die Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung nach Zulassung des notwendigen Kombinationspartners mit dem Wirkstoff Tremelimumab auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 1 VerfO am 1. April 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Tremelimumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Erwachsenen, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) (Imfinzi) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 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 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Durvalumab sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Sorafenib, Mitomycin, Lenvatinib, Atezolizumab und Tremelimumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019
 - Cabozantinib: Beschluss vom 6. Juni 2019
 - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Februar 2020
 - Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
- 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, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.

Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab infrage kommen.

Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:

a) Erwachsene mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie

Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Weiter hat laut vorliegender Evidenz in der genannten Patientengruppe bzw. Therapiesituation bezogen auf den Therapiestandard ein Wandel stattgefunden.

Am 27. Oktober 2020 wurde Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, auf Basis der Daten zur Studie IMbrave150 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.

Gemäß aktuellen Leitlinien soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab angeboten werden. Auch laut Ausführungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften ist für diese Patientengruppe eine systemische Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab als der aktuelle Standard anzusehen.

Somit stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber den beiden zuvor etablierten Therapieoptionen Sorafenib und Lenvatinib den neuen Therapiestandard dar. Sorafenib war bereits 2007 zugelassen worden und hatte einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo gezeigt; für Lenvatinib hatte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 in der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie festgestellt.

Laut Leitlinien und den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab als Alternativen in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen.

b) Erwachsene mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B, Erstlinientherapie

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. Des Weiteren wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für Sorafenib lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Es wird ausschließlich eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Sorafenib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HIMALAYA auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und die Studie IMbrave150 auf der Seite von Atezolizumab + Bevacizumab ein.

Beschreibung der Studie HIMALAYA

Die Studie HIMALAYA ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab bzw. Durvalumab als Monotherapie gegenüber Sorafenib mit 4 Behandlungsarmen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Vergleich Durvalumab + Tremelimumab gegenüber Sorafenib herangezogen. Die seit 2017 laufende Studie wird in 170 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für welche eine lokoregionäre Therapie nicht angezeigt ist und die keine systemische Vortherapie für das HCC erhalten haben. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Stadium B oder C, sowie ein Child-Pugh-Stadium A und ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 782 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach makrovaskulärer Invasion (ja / nein), Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B / Hepatitis C / andere) und ECOG-PS (0 / 1) den Studienarmen Durvalumab + Tremelimumab (393 Patientinnen und Patienten) und Sorafenib-Arm (389 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Eine geplante Erweiterungskohorte in China wurde bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Sowohl im relevanten Interventionsarm als auch im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation behandelt. Abweichungen ergaben sich hinsichtlich der gemäß Studienprotokoll erlaubten erneuten Gabe von Tremelimumab (Rechallenge) mit anschließender Behandlung mit Durvalumab nach Krankheitsprogression und der möglichen Dosisreduktion von Sorafenib beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie war Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE).

Für die Studie HIMALAYA liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 02.09.2019: Interimsanalyse für objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens
- 2. Datenschnitt 22.05.2020: Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt 27.08.2021: finale Analyse des Gesamtüberlebens

Der 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Beschreibung der Studie IMbrave150

Die Studie IMbrave 150 ist eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die von 2018 bis 2022 in 111 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt wurde.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach Region (Asien ohne Japan/ Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und/oder extrahepatische Ausbreitung (vorhanden/nicht vorhanden), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 400 ng/ml/ ≥ 400 ng/ml) und ECOG-PS (0/1), 558 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) bzw. mit Sorafenib (N = 183) im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung erfolgte, weitgehend gemäß der Fachinformationen, bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Für die Studie IMbrave150 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 29.08.2019: primäre Analyse des PFS und finale Analyse des Gesamtüberlebens
- 2. Datenschnitt 29.11.2019: 3-Monate-Sicherheitsupdate der Food and Drug Administration (FDA): nur Auswertungen zu UEs
- 3. Datenschnitt 31.08.2020: Analyse u. a. des Gesamtüberlebens und PFS im Rahmen der Zulassung auf Verlangen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum aktuellsten Datenschnitt vom 31.08.2020 vor. Zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor, die vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt werden. Die Analyse der UE-Endpunkte basiert auf den aktuellsten Datenschnitten vom 29.11.2019 (Gesamtpopulation) bzw. 29.08.2019 (chinesische Kohorte).

Zum indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit.

Bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und des Brückenkomparators sind sich die Studien HIMALAYA und IMbrave150 ähnlich.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien HIMALAYA und IMbrave150 sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Anteile an Patientinnen und Patienten, die von einer makrovaskulären Invasion und/oder einer extrahepatischen Ausbreitung betroffen sind (Studie HIMALAYA ca. 66 % vs. Studie IMbrave150 ca. 76 %). Dies ist vernachlässigbar, da für dieses Charakteristikum keine relevanten Effektmodifikationen bekannt sind. Größere Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen zeigen sich hinsichtlich der Ätiologie des HCC, ein bekannter Effektmodifikator, durch eine Infektion mit Hepatitis B (Studie IMbrave150 ca. 50% vs. Studie HIMALAYA ca. 31 %) bzw. nicht viraler Ätiologie (Studie IMbrave150 ca. 28 % vs. Studie HIMALAYA ca. 42 %). Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider (Studie HIMALAYA ca. 40 % vs. Studie IMbrave150 46 %).

Die geplante Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und schwere UE unterscheidet sich zwischen den Studien. In der vorliegenden Bewertung haben diese Unterschiede in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunkte zur Morbidität keine Konsequenzen, da unabhängig hiervon keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vorliegen.

Es zeigen sich Unterschiede zwischen den Sorafenib-Armen der Studien HIMALAYA und IMbrave150 (1. Datenschnitt), sowohl bei der medianen Behandlungsdauer (4,1 Monate vs. 2,8 Monate) wie auch bei der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben (13,3 Monate vs. 10,4 Monate). Für die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 zum 2. Datenschnitt (31.08.2020) liegen keine Angaben vor, daher bleibt unklar ob die Unterschiede auch zu diesem Datenschnitt bestehen bleiben. Für die Beobachtungsdauern zum Gesamtüberleben ist unklar, wie sie berechnet oder geschätzt wurden. Da sich die tatsächlich beobachteten medianen Überlebenszeiten für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht zwischen den Studien unterscheiden (13,8 vs. 13,4 Monate), wird von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Beobachtungsdauern ausgegangen.

Zusammenfassend sind zwischen den Studien HIMALAYA und IMbrave150 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika vorhanden, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Sorafenib grundsätzlich infrage stellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab und Atezolizumab + Bevacizumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Tremelimumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität und Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Es zeigen sich sowohl bei der Studie HIMALAYA als auch bei der Studie IMbrave150 Unterschiede in den Beobachtungsdauern. Daher sind in der vorliegenden Situation Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heranzuziehen. Solche Analysen liegen allerdings nur für die Studie IMbrave150 vor. Darüber hinaus liegt für alle genannten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mindestens aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt wäre.

Nebenwirkungen

UE gesamt

Es sind bei fast allen Patientinnen und Patienten der Studien HIMALAYA und IMbrave150 UE aufgetreten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben. Daher resultiert bei den genannten Endpunkten in beiden Studien eine patientenindividuell unterschiedliche Beobachtungsdauer. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE führt das offene Studiendesign zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Aufgrund dieser Limitationen bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE aus dem indirekten Vergleich.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE resultiert eine nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den jeweiligen Studien HIMALAYA und IMbrave150. Die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich sind daher nicht erfüllt.

PRO-CTCAE, Immunvermittelte UEs und Blutungen

Die Endpunkte PRO-CTCAE und Blutungen wurden in den Studien HIMALAYA und/oder IMbrave150 erhoben, aber es wurden keine Daten zum Endpunkt im Dossier vorgelegt.

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs fehlt eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien. Darüber hinaus liegen für die Studie IMbrave150 u. a. aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Analyse

der immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Für die Endpunkte PRO-CTCAE, Blutungen sowie immunvermittelte UEs liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose liegen Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie HIMALAYA mit der Studie IMbrave150 über den Brückenkomparator Sorafenib vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und insgesamt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B in der Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Imfinzi mit dem Wirkstoff Durvalumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:

– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:

– Best-Supportive-Care

Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (Studie HIMALAYA) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Studie IMbrave150) über den Brückenkomparator Sorafenib vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose nicht belegt.

Patientengruppe b)

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B in der Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen Überschätzungen der Ausgangsbasis und der Obergrenze des Anteils im BCLC-Stadium C sowie eine Unsicherheit, die aus den auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragenen Anteilswerten resultiert, vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Mai 2021)². Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl

² Nutzenbewertungsverfahren D-603 Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#beschluesse>

der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

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/Patientin bzw. 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.

In Kombination mit Durvalumab wird Tremelimumab als Einzeldosis nur am ersten Tag des ersten Zyklus angewendet, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tremelimumab	Einzeldosis an Tag 1 in Zyklus 1	1	1	1,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>				
Atezolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	<i>oder</i>			
	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	<i>oder</i>			
	1 x alle 28 Tage	13	1	13,0
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13,0
Tremelimumab	Einzeldosis an Tag 1 in Zyklus 1	1	1	1,0
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

3 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.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁴

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

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 + Tremelimumab</i>					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39 x 500 mg
Tremelimumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	1,0	1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	<i>oder</i>				
	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	<i>oder</i>				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
Bevacizumab	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg

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

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 + Tremelimumab</i>					

4 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39 x 500 mg
Tremelimumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	1,0	1 x 300 mg
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	206,55 €	1 958,83 €
Tremelimumab 300 mg	1 IFK	27 320,89 €	2,00 €	2 669,16 €	24 649,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>					
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	398,62 €	3 728,61 €
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	279,03 €	2 626,72 €
Bevacizumab 25 mg/ml	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	146,43 €	1 404,90 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Zusammenfassende Dokumentation

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 bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Abs. 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 folgenden 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 S. 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.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten

Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

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 Unternehmen. 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 Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV 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.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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 Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“.

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

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023

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

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 Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“.

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

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023

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 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der Einsatz von Durvalumab ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet ausschließlich in Kombination mit dem Wirkstoff Tremelimumab zugelassen. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung bestimmt sich aufgrund des zeitlich späteren erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab in

dieser Sonderkonstellation auf den Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab, 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 1 Verfo. Das Arzneimittel Imjudo mit dem Wirkstoff Tremelimumab wurde am 1. April 2023 erstmalig In-Verkehr gebracht.

Am 29. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Am 9. August 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 8. August 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 27. Juni 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2023 6. September 2023 20. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	-----------------	--

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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) (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 5. Oktober 2023 (BAnz AT 08.11.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab)

Beschluss vom: 5. Oktober 2023

In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023

BAnz AT 20.11.2023 B3

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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) 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		Gruppen- unterschied
	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>	
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		Gruppen- unterschied
	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>	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)					
keine geeigneten Daten ^c					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)					

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
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
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					

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
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	
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>^c Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung für die Studie HIMALAYA vor.</p> <p>^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.</p> <p>^e Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.</p>					

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

^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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab)) 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-Tab: 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 €

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:

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

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.

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)

d) 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.

I. 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“

II. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 20. November 2023
BAnz AT 20.11.2023 B3
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 XIIIa – 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 5. Oktober 2023 (BAnz AT 08.11.2023 B1) 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 Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Durvalumab

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.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					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
---	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	---

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



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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)

keine geeigneten Daten^c

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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	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] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	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
----------	-----	----------------------------------	-----	---------------------------------	---

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.

d Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde für die Studie HIMALAYA der Datenschnitt vom 27. August 2021 und für die Studie IMbrave150 der Datenschnitt vom 29. November 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 Onkologievereinbarung 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:	
Durvalumab + Tremelimumab	
Durvalumab	76 394,37 €
Tremelimumab	24 649,73 €
Gesamt	101 044,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atezolizumab + Bevacizumab	
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:

Durvalumab + Tremelimumab

Durvalumab	76 394,37 €
Tremelimumab	24 649,73 €
Gesamt	101 044,10 €
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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 €

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 gemäß § 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 gemäß § 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.

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.



II.

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

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Durvalumab

Beschluss gemäß § 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 gemäß § 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 gemäß § 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlini



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Hepatozelluläres Karzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-922)

Modul 1

(PDF 349,58 kB)

Modul 2

(PDF 678,80 kB)

Modul 3A

(PDF 1,13 MB)

Modul 4A

(PDF 5,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,20 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi):

IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/941/>

03.07.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlini fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: Januar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,57 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 151,12 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Durvalumab - 2023-04-01-D-922*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlini

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2023 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.04.2023 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie,
Kombination mit Tremelimumab)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	24.07.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.07.2023
Roche Pharma AG	21.07.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	24.07.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023
DGHO, DGVS, AIO	25.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Ahmetlic	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Donner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wißbrock	ja	ja	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Schönig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Pütz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Hr. König	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Buhck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Winter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Neugebauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Bitzer	nein	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	<i>Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab (IMJUDO®) – Vorgangsnummer 2023-04-01-D-922</i>
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 03.07.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG1 zum Wirkstoff Durvalumab (IMFINZI®) in der Indikation fortgeschrittenes oder nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom Stellung2.</p> <p>Das IQWiG hat für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab inhaltlich identische Nutzenbewertungen vorgelegt. Die Stellungnahme erfolgt ebenfalls inhaltlich identisch für beide Wirkstoffe. Im Folgenden wird die Kombination aus Durvalumab und der einmaligen Gabe von Tremelimumab als STRIDE (-Regime)³ bezeichnet.</p> <p>Hintergrund</p> <p><u>Allgemeine Aspekte</u></p> <p>IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1].⁴</p> <p>Unter STRIDE-Behandlung reduzierte sich das Risiko zu versterben in der finalen Analyse der pivotalen Studie HIMALAYA gegenüber Sorafenib statistisch signifikant um 22% (HR: 0,78; 95%-KI: [0,66;</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

2 Vorgangsnummern 2023-04-01-D-922 und 2023-04-01-D-924

3 STRIDE: *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*

4 IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (*hepatocellular carcinoma*, HCC) [2].

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,92]; $p = 0,0035$). Mit dem STRIDE-Regime wurde zudem eine fast vierfache Steigerung der objektiven Ansprechrate (ORR) im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib beobachtet (20,1% vs. 5,1%). Die beträchtliche Wirksamkeit des STRIDE-Regimes geht mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil einher. Dabei wurde nicht nur die Lebensqualität der Patient:innen unter STRIDE-Behandlung aufrechterhalten, sondern auch die Verschlechterung der klinisch relevanten patientenberichteten Symptomatik verzögert [3-5].</p> <p><u>Langzeitüberlebensdaten für das STRIDE-Regime</u></p> <p>Kürzlich wurde mit der bisher längsten Nachbeobachtungszeit in einer Phase-3-Studie beim fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC der nachhaltige Überlebensvorteil des STRIDE-Regimes gegenüber Sorafenib durch Langzeitüberlebensdaten der Studie HIMALAYA erneut bestätigt: Auch nach 48 Monaten ist das Risiko zu versterben unter STRIDE-Behandlung statistisch signifikant um 22% gegenüber Sorafenib reduziert (HR: 0,78; 95% KI: [0,67; 0,92]; $p = 0,0037$). Der Vorteil im Gesamtüberleben ist dabei über alle klinisch relevanten Subgruppen hinweg konsistent (Abbildung 1) [6, 7].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

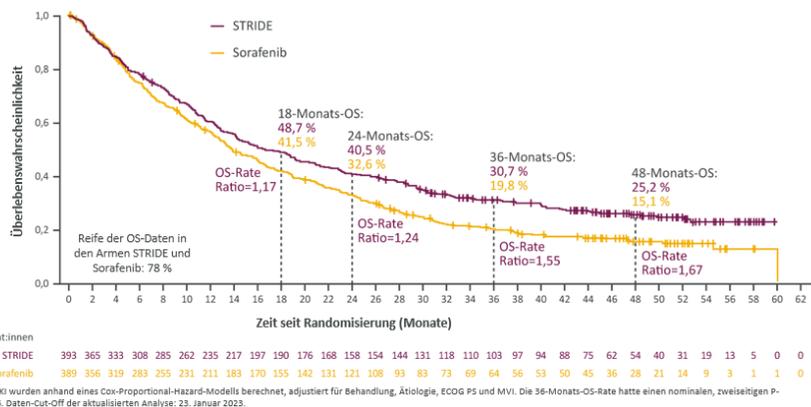


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben des STRIDE-Regimes gegenüber Sorafenib aus HIMALAYA (Langzeit-4-Jahresdaten, Full Analysis Set [FAS], Datenschnitt: 23. Januar 2023).

Der langfristige Überlebensvorteil wurde unabhängig vom Ansprechen beobachtet, wobei die Überlebensrate von Patient:innen, die unter STRIDE-Behandlung Krankheitskontrolle⁵ erreichten, fast 45% (im Vergleich zu 31% in der Gesamtpopulation) nach 3 Jahren bzw. 36% (im Vergleich zu 25% in der Gesamtpopulation) nach 4 Jahren betrug. Es zeigt sich zudem weiterhin ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, das den Einsatz des STRIDE-Regimes in einer breiten Patientenpopulation zusätzlich unterstützt [6, 7].

Die gleichwertige Reduktion des Risikos zu versterben unter dem

⁵ Disease Control, DC operationalisiert als Complete Response, Partial Response oder Stable Disease

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>STRIDE-Regime gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bestätigte sich auch im indirekten Vergleich nach Bucher6 auf Basis der 4-Jahresüberlebensdaten der Studie HIMALAYA (HR: 1,18; 95% KI: [0,89; 1,57]; p = 0,2464; Tabelle 1).</p> <p><i>Tabelle 1: Adjustierter indirekter Vergleich von STRIDE gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auf Basis der 4-Jahresüberlebensdaten aus HIMALAYA.</i></p> <table border="1" data-bbox="165 608 1077 804"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 608 353 724">Gesamtüberleben</th> <th data-bbox="360 608 593 724">HIMALAYA^a (STRIDE)</th> <th data-bbox="600 608 833 724">IMbrave150^b (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)</th> <th data-bbox="840 608 1077 724">Indirekter Vergleich STRIDE vs. IMbrave150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 729 353 804">HR [95% KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="360 729 593 804">0,78 [0,67;0,92]; 0,0037</td> <td data-bbox="600 729 833 804">0,66 [0,52;0,83]; <0,001</td> <td data-bbox="840 729 1077 804">1,18 [0,89;1,57]; 0,2464</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 809 1077 879">a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 23. Januar 2023; explorative Analyse b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 31. August 2020</p> <p><u>Nutzenbewertung des STRIDE-Regimes</u></p> <p>Mit dem im Dossier dargestellten und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab⁷ konnte eine gleichwertige Reduktion des Risikos zu Versterben für das STRIDE-Regime gezeigt werden (HR: 1,18; 95%-KI: [0,89; 1,57]; p = 0,2464). Die aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit erlauben aufgrund</p>	Gesamtüberleben	HIMALAYA ^a (STRIDE)	IMbrave150 ^b (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)	Indirekter Vergleich STRIDE vs. IMbrave150	HR [95% KI]; p-Wert	0,78 [0,67;0,92]; 0,0037	0,66 [0,52;0,83]; <0,001	1,18 [0,89;1,57]; 0,2464	
Gesamtüberleben	HIMALAYA ^a (STRIDE)	IMbrave150 ^b (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)	Indirekter Vergleich STRIDE vs. IMbrave150						
HR [95% KI]; p-Wert	0,78 [0,67;0,92]; 0,0037	0,66 [0,52;0,83]; <0,001	1,18 [0,89;1,57]; 0,2464						

6 Die zugrundeliegende Methodik entspricht dem im Dossier von Durvalumab/Tremelimumab dargestellten Vorgehen [4, 5].

7 Es handelt sich um die vom G-BA festgelegte zVT für erwachsene Patient:innen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit *Child-Pugh A* oder keiner Leberzirrhose. Für Patient:innen mit *Child-Pugh B* legte der G-BA *Best supportive Care* als zVT fest. Für diese Teilpopulation konnte im Rahmen der Nutzenbewertung keine relevante Evidenz identifiziert werden. Ein Zusatznutzen wurde entsprechend nicht beansprucht [4, 5].

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>methodischer Limitationen keine Ableitung eines Vor- oder Nachteils für das STRIDE-Regime.</p> <p>In der Gesamtschau wird aufgrund des vergleichbaren Gesamtüberlebens zur zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Zusatznutzen nicht beansprucht.</p> <p>Das IQWiG leitet auf Basis der vergleichbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich weder einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen noch für einen geringeren Nutzen ab.</p> <p>Im Folgenden werden durch AstraZeneca diese spezifischen Themen der Nutzenbewertung aufgegriffen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Herleitung der GKV-Zielpopulation• Kombinationsbenennung durch den G-BA gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.12.- II.15	<p>Herleitung der GKV-Zielpopulation <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Vor dem Hintergrund der Überschätzungen der Ausgangsbasis und der Obergrenze des Anteils im BCLC-Stadium C im aktuellen Dossier sowie der Unsicherheit, die aus den auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragenen Anteilswerten resultiert (siehe Bewertung zur Ausgangsbasis der Berechnung), stellen die Angaben aus dem Verfahren zu Atezolizumab trotz vorliegender Unsicherheiten [19] eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar als die Angaben des pU.</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> AstraZeneca sieht die im Dossier zu Durvalumab bzw. Tremelimumab dargestellte Ableitung als geeignet an, die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation gänzlich abzubilden. Aufgrund der verfügbaren Datenlage ergeben sich zwangsläufig methodische Unsicherheiten, denen durch die Bildung von Spannen Rechnung getragen wurde.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen Überschätzungen der Ausgangsbasis und der Obergrenze des Anteils im BCLC-Stadium C sowie eine Unsicherheit, die aus den auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragenen Anteilswerten resultiert, vor.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Mai 2021)¹¹. Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p>

11 Nutzenbewertungsverfahren D-603 Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#beschluesse>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das im früheren Verfahren zu Atezolizumab angewendete Vorgehen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation stellt einen alternativen Weg zur vorgelegten Berechnung dar [8-11]. Um den Anmerkungen des IQWiG zu begegnen, werden die Angaben aus dem Atezolizumab-Verfahren (2020/2021) im Folgenden in den aktuellen Kontext gesetzt.</p> <p>Für <i>Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge</i> (ICD-10 C22) wird vom Robert Koch-Institut (RKI) ein Anstieg der Inzidenz auf 10.500 Patient:innen für das Jahr 2022 prognostiziert (Datenbasis: Inzidenz bis 2018) [12]. Ein Anstieg der Inzidenz wird für das HCC u. a. aufgrund der Zunahme nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankungen bzw. der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NAFLD/NASH8) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose erklärt und ist entsprechend plausibel [13, 14]. Die einfache Übertragung der Annahmen aus dem vorherigen Verfahren ist daher nicht sachgerecht, die Zahlen sind gemäß dem derzeitigen Kenntnisstand zu aktualisieren.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgende Parameter müssen im Hinblick auf die im vorherigen Verfahren getroffenen Annahmen aktualisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Ausgangsbasis der Population anhand der Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023⁹ • Berechnung der Patient:innen mit einer möglichen Progression in das BCLC10-Stadium B oder C im Betrachtungsjahr 2023 anhand der mittleren Inzidenz der letzten 10 Jahre • Berücksichtigung der aktuellen RKI-Annahmen zum Anteil der HCC-Patient:innen innerhalb der Leberkrebserkrankungen (ICD-10 C22) • Berücksichtigung der aktuellen Annahmen zum Anteil der Patient:innen in der GKV <p>Die aktualisierten Angaben sind Tabelle 2 zu entnehmen, die vollständige Berechnung der Zielpopulation anhand des alternativen</p>	

⁹ Datenstand: 13.09.2022, Datum der Abfrage: 10.07.2023. Die Extrapolation der Patient:innenzahlen ab 2020 erfolgt für die vorliegende Berechnung mittels linearer Regression auf Basis der Daten zur Inzidenz der Jahre 2010-2019 [15, 16].

¹⁰ Barcelona Clinic Liver Cancer

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Berechnungsweg ist der Stellungnahme als Excel-Datei beigelegt [16].</p> <p>Tabelle 2: Aktualisierte Annahmen zur Berechnung der GKV-Zielpopulation gemäß dem Atezolizumab-Verfahren in der Indikation HCC.</p> <table border="1" data-bbox="293 719 1169 1002"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Aktualisierte Angabe</th> <th>Referenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023</td> <td>10.527</td> <td>[15, 16]</td> </tr> <tr> <td>Mittlere Inzidenz der letzten 10 Jahre</td> <td>9.662</td> <td>[15, 16]</td> </tr> <tr> <td>Anteil der HCC-Patient:innen innerhalb des Leberkrebs (ICD-10 C22)</td> <td>65,0%</td> <td>[12]</td> </tr> <tr> <td>Anteil der Patient:innen in der GKV</td> <td>87,3%</td> <td>[17, 18]</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Basierend auf den für die Stellungnahme durchgeführten Berechnungen ergibt sich für das STRIDE-Regime eine GKV-Zielpopulation von insgesamt 1.968-5.655 Patient:innen aufgeteilt auf 1.494-4.292 Patient:innen mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A und 474-1.363 Patient:innen mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B.</p>	Parameter	Aktualisierte Angabe	Referenz	Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023	10.527	[15, 16]	Mittlere Inzidenz der letzten 10 Jahre	9.662	[15, 16]	Anteil der HCC-Patient:innen innerhalb des Leberkrebs (ICD-10 C22)	65,0%	[12]	Anteil der Patient:innen in der GKV	87,3%	[17, 18]	
Parameter	Aktualisierte Angabe	Referenz															
Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023	10.527	[15, 16]															
Mittlere Inzidenz der letzten 10 Jahre	9.662	[15, 16]															
Anteil der HCC-Patient:innen innerhalb des Leberkrebs (ICD-10 C22)	65,0%	[12]															
Anteil der Patient:innen in der GKV	87,3%	[17, 18]															

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab eingesetzt werden können¹²</p> <p><u>Position des G-BA:</u> <i>Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) eingesetzt werden können:</i></p> <p><i>a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</i></p> <p><i>Tremelimumab (Imjudo)</i></p> <p><i>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</i></p> <p><i>Tremelimumab (Imjudo)</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>e) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u> 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 Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“.</p>

¹² Gilt *vice versa* auch für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AstraZeneca stimmt mit dem G-BA dahingehend überein, dass lediglich die im Anwendungsgebiet der Fachinformation in Abschnitt 4.1 genannten Kombinationspartner (Tremelimumab bzw. Durvalumab) für eine Benennung infrage kommen. Gemäß Abschnitt 4.2 ist hier nur eine einmalige Gabe von Tremelimumab vorgesehen. Anschließend folgt die Verabreichung von Durvalumab als Monotherapie bis zum Progress [1, 2]:</p> <p>Kombinationsphase (Zyklus 1/Tag 1): Tremelimumab: 300 mg (einmalige Gabe) Durvalumab: 1.500 mg</p> <p>Monotherapiephase (alle 4 Wochen): Durvalumab: 1.500 mg</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der G-BA wird um eine Konkretisierung hinsichtlich der in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2 aufgeführten Behandlungsmodalitäten (Anzahl an gemeinsamen Behandlungen und Dosierung) gebeten.</p>	<p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p> <p>f) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>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 Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Referenzen: Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>)
ORR	Objektive Ansprechrage (<i>Objective Response Rate</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
STRIDE	<i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2023.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2023.
3. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan Stephen L, Kelley Robin K, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 2022;1(8):EVIDoA2100070.
4. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tremelimumab (IMJUDO®) Modul 4A. Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6568/2023_03_30_Modul4A_Tremelimumab.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
5. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Durvalumab (IMFINZI®) Modul 4A. Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6561/2023_03_30_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
6. Sangro B, Chan SL, Kelly R, Lau G, Kudo MS, W., De Toni E, et al. SO-15 Four-year overall survival update from the phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Annals of Oncology [Internet]. 2023. 34(S1). Verfügbar unter: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2900629-4>. [Zugriff am: 11.07.2023]
7. AstraZeneca. Himalaya Study (D419CC00002). Long Term Follow-Up 1. 2023.
8. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Atezolizumab (Tecentriq®). Modul 3A. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5871/2022_07_04_Modul3A_Atezolizumab.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1061. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4840/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_BAnz.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
12. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9047910E498E9FD7D0912F77720709BE.internet101?blob=publicationFile. [Zugriff am: 18.07.2023]
13. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion). Version 3.0 - Juli 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]
15. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage. Leberkarzinom ICD-10 C22.0. Stand: September 2022. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 12.07.2023]
16. AstraZeneca. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation. Stellungnahme zu den Vorgangsnummern 2023-04-01-D-922, 2023-04-01-D-924. 2023.
17. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2023 [18.07.2023]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf. [Zugriff am: 18.07.2023]

5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	18. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®), Vorgangsnummer 2023-04-01-D-922 Tremelimumab (Imjudo®), Vorgangsnummer 2023-04-01-D-924
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i> <i>Mainzer Straße 81</i> 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Durvalumab [Vorgangsnummer D-922] und Tremelimumab [D-924] im Anwendungsgebiet hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC). Die Wirkstoffe werden in Kombination eingesetzt. Entsprechend hat der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertungen zu Durvalumab und Tremelimumab in zwei getrennten Dossiers dieselbe Evidenz vorgelegt, sodass das IQWiG die Nutzenbewertung in einem Bericht kombiniert hat (1).</p> <p>Durvalumab und Tremelimumab sind in Kombination angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbarem HCC (2, 3).</p> <p>Das Anwendungsgebiet wird für die Nutzenbewertung nach dem Ausmaß der Leberfunktion in zwei Teilpopulationen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Teilpopulation a, IQWiG-Nutzenbewertung Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <u>Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose</u>; Erstlinientherapie• Teilpopulation b, IQWiG-Nutzenbewertung Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <u>Child-Pugh B</u>; Erstlinientherapie <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt:</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Teilpopulation b (Child-Pugh B)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I-13	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Teilpopulation b (Child-Pugh B)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschusses (G-BA) hat für die Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab in der Teilpopulation der Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B (Teilpopulation b) die folgende ZVT festgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care (BSC) <p>Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1).</p> <p><u>Position AbbVie</u></p> <p>BSC stellt nach Auffassung von AbbVie nicht den Therapiestandard zur Erstlinienbehandlung des HCC bei Erwachsenen mit Child-Pugh B dar, da auch für dieses Patientenkollektiv über BSC hinausgehende, zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung stehen und in Leitlinien empfohlen werden. Die Evidenzlage ist</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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.</p> <p>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“).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch limitiert. Dennoch hat keine der im vorliegenden Indikationsgebiet zugelassenen Therapie-Optionen (Atezolizumab + Bevacizumab, Durvalumab + Tremelimumab, Lenvatinib, Sorafenib) eine regulatorische Einschränkung durch die EMA in Bezug auf den Leberfunktionsstatus/Child-Pugh-Status erhalten.</p> <p>Laut der relevanten S3-Leitlinie „<i>Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome</i>“ (aktuelle Version: 3.0 von Juli 2022 (4); gegenwärtig in Überarbeitung / Konsultationsfassung (5)) kann einzelnen Patienten unter folgenden Umständen eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden: Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), Fernmetastasen oder Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, ECOG-Performance-Status 0 – 1 (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2). Des Weiteren gibt es einen Expertenkonsens, dass eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden kann; hier erwähnt die Leitlinie das im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Nivolumab, die Konsultationsfassung auch die Kombinationstherapie mit Atezolizumab + Bevacizumab, die im Anwendungsgebiet zugelassen ist (4, 5).</p> <p>Die 2021 zuletzt aktualisierte Leitlinie der <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i> empfiehlt für Patienten mit fortgeschrittenem HCC als Erstlinientherapie die Therapie mit</p>	<p>Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.</p> <p>Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab infrage kommen.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen: [..]</p> <p>b) <u>Erwachsene mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B, Erstlinientherapie</u></p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. Des Weiteren wird empfohlen, dass lediglich</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (6). Wenngleich der Leberfunktionsstatus nicht außer Acht gelassen wird, sprechen die Autoren der Leitlinie eine Empfehlung für den Einsatz dieser Kombination unabhängig vom Child-Pugh-Status aus.</p> <p>Die US-amerikanische Leitlinie des <i>National Comprehensive Cancer Networks (NCCN)</i> „Hepatobiliary Cancers“ vom 10. März 2023 führt als bevorzugtes Therapieregime bei Child-Pugh B die Kombination Durvalumab + Tremelimumab auf. Weitere Empfehlungen sind die in Deutschland nicht zugelassenen Optionen Durvalumab (Monotherapie) und Pembrolizumab, in einzelnen Fällen kommen Nivolumab sowie Atezolizumab + Bevacizumab infrage (7).</p> <p>Aus diesen Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass eine alleinige BSC nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für HCC-Patienten mit Child-Pugh B entspricht, da zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Eine eindeutige Therapieempfehlung lässt sich aufgrund der limitierten Evidenzlage jedoch nicht ableiten. Daraus ergibt sich aus Sicht von AbbVie als ZVT für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab bei HCC-Patienten mit Child-Pugh B nicht BSC, sondern eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dafür kommen insbesondere die in der S3-Leitlinie für diese Therapiesituation erwähnten Optionen infrage (in alphabetischer Reihenfolge: Atezolizumab + Bevacizumab, Nivolumab, Sorafenib; (4, 5)).</p>	<p>in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für Sorafenib lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Es wird ausschließlich eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>ZVT für die Erstlinientherapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab in der Teilpopulation der Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B (Teilpopulation b):</p> <ul style="list-style-type: none">• Therapie nach ärztlicher Maßgabe (unter Auswahl von Atezolizumab + Bevacizumab, Nivolumab und Sorafenib)	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom). Projekt A23-27 und A23-30, IQWiG-Bericht Nr. 1585 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6569/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tremelimumab-D-924.pdf. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
2. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022230>. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
3. AstraZeneca. Fachinformation IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024004>. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Version 3.0 - Juli 2022 AWMF-Registernummer: 032/053OL 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie (Konsultationsfassung): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Version 4.01 – Juni 2023. AWMF-Registernummer: 032-053OL 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.01.pdf. [Zugriffsdatum: 04.07.2023].
6. Vogel A, Martinelli E, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(6):801-5.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2023: Hepatocellular Carcinoma, 10.03.2023.

5.3 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	21. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Tremelimumab (Imjudo®) oder vice versa Vorgangsnummer 2023-04-01-D-922 bzw. -924 AstraZeneca GmbH angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.07.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom [HCC], Erstlinientherapie) in Kombination mit Tremelimumab (und vice versa) veröffentlicht (1). Gleichzeitig veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss die „Benennung der Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren“ (2, 3).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HCC in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) in Deutschland und entwickelt aktuell die gleiche Kombination in der adjuvanten Therapie des HCC. Roche nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Durvalumab bzw. Tremelimumab.</p> <p>Im Einzelnen wird dabei zu folgenden Punkten Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie & indirekter Vergleich (Seiten 2-3)• Benennung der Kombinationen (Seiten 4-5)	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Grundsätzlich begrüßt Roche, dass der Paradigmenwechsel in der Erstlinientherapie des HCC sowohl vom pharmazeutischen Unternehmen AstraZeneca GmbH als auch vom IQWiG anerkannt wird. Mit Einführung der Kombinationsbehandlung mit Atezolizumab (Tecentriq®) und Bevacizumab (Avastin®) (im Folgenden „Atezo+Bev“) Ende 2020 wurde der bis dato herrschende Therapiestandard Sorafenib abgelöst, und die Kombination Atezo+Bev hat sich sowohl in nationalen und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>internationalen Leitlinien (4–6) als auch im Versorgungsalltag (7) als Goldstandard etabliert. Aus medizinischer Sicht bleibt festzuhalten, dass die Angiogenesehemmung – die erste wirksame Systemtherapie des HCC überhaupt – weiterhin eine wichtige Komponente der Behandlung dieser hoch aggressiven Tumorerkrankung bleibt. Daher ist Atezo+Bev aktuell die Erstlinientherapie der Wahl für alle Patienten mit HCC, bei denen keine Kontraindikation gegen einen der Wirkstoffe vorliegt.</p> <p>Die Kombination Atezo+Bev wurde vom G-BA mit Beschluss vom 20.05.2021 bei Patienten mit der Child-Pugh-Klasse A mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib bewertet und stellt aktuell die einzige in Frage kommende zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Im Nutzendossier für Durvalumab und Tremelimumab wird ein indirekter Vergleich des Gesamtüberlebens der Studien HIMALAYA und IMbrave150 vorgelegt. Bezogen auf den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Nachteil unter Durvalumab/Tremelimumab gegenüber Atezo+Bev. Konsequenterweise beansprucht AstraZeneca keinen Zusatznutzen.</p> <p>Roche begrüßt, dass der vorgelegte indirekte Vergleich vom IQWiG anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen wird.</p>	
Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Separate Dokumente „Benennung Kombinationen“, S. 2-3	<p>Anmerkung: Der G-BA benennt jeweils ausschließlich den anderen in der Fachinformation explizit genannten Kombinationspartner (Tremelimumab für Durvalumab und vice versa), nicht hingegen andere Wirkstoffe mit ähnlichen Zulassungen, die aber faktisch nicht als Kombinationspartner in Frage kommen, oder mögliche Begleitmedikationen. Dieses Vorgehen wird von Roche ausdrücklich und nachdrücklich begrüßt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1585; 27.6.2023.
2. G-BA. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Tremelimumab; 3.7.2023.
3. G-BA. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Durvalumab; 3.7.2023.
4. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma - ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. URL: <https://www.esmo.org/content/download/445187/8511950/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Hepatocellular-Carcinoma.pdf>.
5. Benson, Al B. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Hepatocellular Carcinoma: Version 1.2023 — March 10, 2023. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1514>.
6. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Kurzversion 3.0 – Juli 2022 [AWMF-Registernummer: 032/053OL]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf.
7. Schröder J., Berg T., Freiberg-Richter J., Schlenska-Lange A., von der Heyde E., Schhuler M.K. et al. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 7.-10. Oktober 2022, Wien: Abstracts: P962 - Systemtherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms in Deutschland - erste Daten der prospektiven, nationalen, intersektoralen Registerplattform JADE. *Oncol Res Treat*; 45 Suppl 2:5–346, 2022. doi: 10.1159/000526456.

5.4 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab / IMFINZI®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 107 Z 18 ff	<p>Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung: „Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU die von ihm geschätzte 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2023 (Untergrenze) bzw. die Summe aus der geschätzten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2022 und der geschätzten Inzidenz des Jahres 2023 (Obergrenze).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahl basierend auf der Summe der geschätzten Neuerkrankungsfälle und der geschätzten 5-Jahres-Prävalenz (Obergrenze) eine Überschätzung der Patientenzahlen darstellt. MSD stimmt dem IQWiG zu, dass hierbei Patient:innen aus den Vorjahren mit entsprechender Diagnose umfasst sind, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und somit nicht mehr für die Zielpopulation in Frage kommen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen Überschätzungen der Ausgangsbasis und der Obergrenze des Anteils im BCLC-Stadium C sowie eine Unsicherheit, die aus den auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragenen Anteilswerten resultiert, vor.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Mai 2021)¹⁹. Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p>

19 Nutzenbewertungsverfahren D-603 Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#beschluesse>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Tremelimumab bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen. Für (A) HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose legt der G-BA Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab als Vergleichstherapie fest. Für (B) HCC mit Child-Pugh B lautet die Vergleichstherapie Best-Supportive-Care. Das IQWiG sieht in beiden Patient:innengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Aus dem adjustierten indirekten Vergleich leitet das IQWiG für (A) keine Effekte ab. Für (B) wurden keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht. Als Arzneimittel, das in einer Kombinationstherapie mit Dupilumab eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Tremelimumab (Imjudo) benannt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dar-gelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungs-gebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur 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</u></p> <p>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.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Mono-therapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegen-stünde (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für</p>	<p>erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und</p>	<p>Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach § 35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfungsumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p>	<p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „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 getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. im Anwendungsgebiet zur Behandlung der HIV-Infektion fiktive Kombinationstherapien aus Fixkombinationen aufs</p>	<p>einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>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.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größte dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Ähnlich abwegige Benennungen finden sich im Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen). Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zunehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>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.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>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 Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023</p> <p><u>Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL</u></p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme DGHO, DGVS, AIO

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (HCC)
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Tremelimumab (Imjudo®) betrifft ein neues Anwendungsgebiet. Durvalumab / Tremelimumab wurde jetzt zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren, hepatozellulären Karzinoms. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 847 1377 1137"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HCC, keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose Child-Pugh A</td> <td>Atezolizumab + Bevacizumab</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HCC, Leberzirrhose Child-Pugh B</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	HCC, keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose Child-Pugh A	Atezolizumab + Bevacizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-	HCC, Leberzirrhose Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>					
Subgruppe		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																								
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
HCC, keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose Child-Pugh A	Atezolizumab + Bevacizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
HCC, Leberzirrhose Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Therapie des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Standard ist jetzt die Kombination Atezolizumab / Bevacizumab. Diese Kombination bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist HIMALAYA, eine große, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Durvalumab / Tremelimumab in zwei Dosierungsschemata gegenüber Durvalumab Monotherapie oder Sorafenib. • Durvalumab / Tremelimumab führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Ansprechrate, zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Durvalumab / Tremelimumab niedriger als unter Sorafenib. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Durvalumab / Tremelimumab ist eine wirksamere und besser verträgliche Therapie als Sorafenib bei Pat. mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab ist nicht belegt, allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich. Dieser Unterschied wird die individuelle Therapieentscheidung leiten.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2022 wurden 10.500 Neuerkrankungen erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt zwischen 10 und 75 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand der Pat. sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie sind wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt [Kudo]. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [5]. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur leichten Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [6].</p> <p>Der nächste Standard-verändernde Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [7]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten ist diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie geworden. Für Patienten mit Kontraindikationen wie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>Lebertransplantation oder Autoimmunerkrankungen stehen die beiden TKIs Lenvatinib oder Sorafenib zur Verfügung.</p> <p>Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Tremelimumab ein Anti-CTLA-4-Antikörper. Beide gehören zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Durvalumab / Tremelimumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cheng 2022 [7, 8]</td> <td>Erstlinie Child-Pugh A</td> <td>Sorafenib</td> <td>Atezolizumab + Bevacizumab</td> <td>501</td> <td>11 vs 30⁶</td> <td>4,3 vs 6,9 0,65⁷ p < 0,0001</td> <td>13,4 vs 19,2 0,66 p = 0,0009</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Abou-Alfa [9], 2022</td> <td rowspan="2">Erstlinie</td> <td>Sorafenib</td> <td>Durvalumab + Tremelimumab</td> <td>782</td> <td>5,1 vs 20,1</td> <td>4,1 vs 3,8 0,90 n. s.⁸</td> <td>13,8 vs 16,4 0,78 p = 0,0035</td> </tr> <tr> <td>Sorafenib</td> <td>Durvalumab</td> <td>778</td> <td>5,1 vs 17,0</td> <td>4,1 vs 3,7 1,02 n. s.</td> <td>13,8 vs 16,6 0,86 n. s.</td> </tr> </tbody> </table>				Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	Cheng 2022 [7, 8]	Erstlinie Child-Pugh A	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	501	11 vs 30 ⁶	4,3 vs 6,9 0,65 ⁷ p < 0,0001	13,4 vs 19,2 0,66 p = 0,0009	Abou-Alfa [9], 2022	Erstlinie	Sorafenib	Durvalumab + Tremelimumab	782	5,1 vs 20,1	4,1 vs 3,8 0,90 n. s. ⁸	13,8 vs 16,4 0,78 p = 0,0035	Sorafenib	Durvalumab	778	5,1 vs 17,0	4,1 vs 3,7 1,02 n. s.	13,8 vs 16,6 0,86 n. s.				
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																														
Cheng 2022 [7, 8]	Erstlinie Child-Pugh A	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	501	11 vs 30 ⁶	4,3 vs 6,9 0,65 ⁷ p < 0,0001	13,4 vs 19,2 0,66 p = 0,0009																														
Abou-Alfa [9], 2022	Erstlinie	Sorafenib	Durvalumab + Tremelimumab	782	5,1 vs 20,1	4,1 vs 3,8 0,90 n. s. ⁸	13,8 vs 16,4 0,78 p = 0,0035																														
		Sorafenib	Durvalumab	778	5,1 vs 17,0	4,1 vs 3,7 1,02 n. s.	13,8 vs 16,6 0,86 n. s.																														
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR -</p>																																					

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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;</p> <p>Aufgrund der Daten aus der HIMALAYA-Studie wurde Durvalumab / Tremelimumab von der FDA im Oktober 2022, von der EMA im Februar 2023 zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</p> <p>4. 1. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist HIMALAYA, eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasste 1.324 Pat. Sie war vierarmig mit einer initialen 1:1:1:1-Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib 389 Pat. - Durvalumab Monotherapie 389 Pat. - Durvalumab / Tremelimumab (75 mg) 153 Pat. - Durvalumab / Tremilimumab (STRIDE) 393 Pat. <p>Die Kombination STRIDE bestand aus der einmaligen Gabe von Tremelimumab, gefolgt von Durvalumab in vierwöchigen Intervallen. Der dritte Datenschnitt erfolgte am 27. August 2021. Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

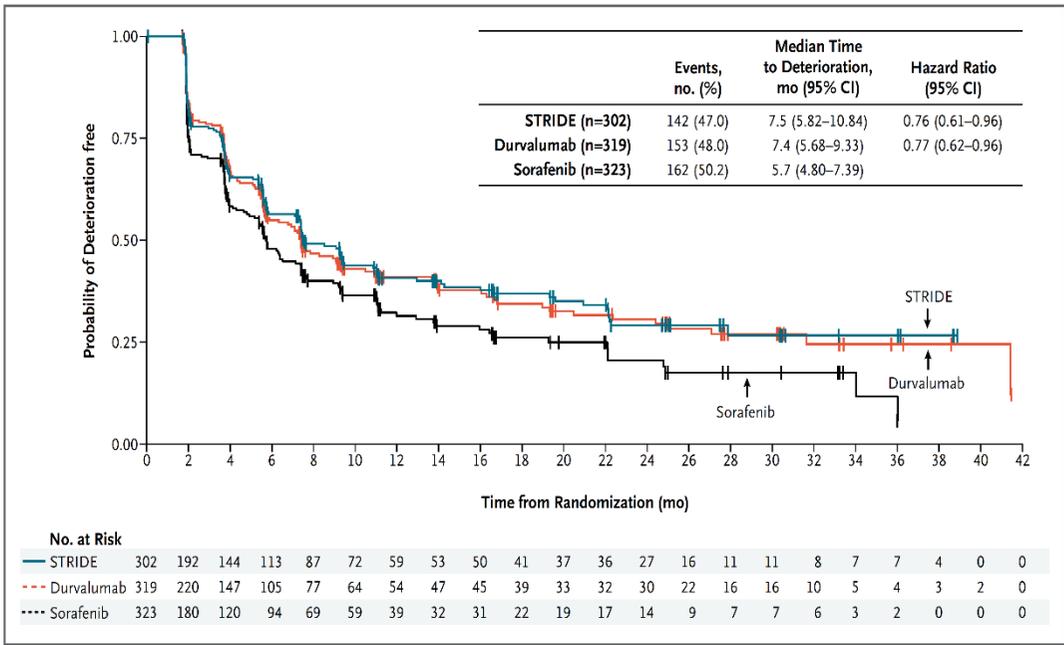
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen</p> <p>Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Als Vergleichstherapie wurde Atezolizumab + Bevacizumab festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von HIMALAYA. Dieser Endpunkt wurde von der Kombination Durvalumab / Tremelimumab erreicht (HR 0,78; p = 0,0035). Die Durvalumab Monotherapie führte numerisch auch zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.</p> <p>Im indirekten Vergleich vergleicht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse von Durvalumab / Tremelimumab mit den Ergebnissen von Atezolizumab / Bevacizumab aus IMBRAVE150. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab + Tremelimumab und Atezolizumab + Bevacizumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Tremelimumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab steigerte die Ansprechrate auf 20,1% gegenüber 5,1% im Sorafenib-Arm. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde nicht verlängert.</p> <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ HCC18 und der Skala EQ-5D-5L VAS erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands ist in der Primärpublikation graphisch dargestellt, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands nach EORTC QLQ-C30 [9]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität und Lebensqualität</u></p> <p>Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich vor.</p> <p>Es zeigen sich sowohl bei der Studie HIMALAYA als auch bei der Studie IMbrave150 Unterschiede in den Beobachtungsdauern. Daher sind in der vorliegenden Situation Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heranzuziehen. Solche Analysen liegen allerdings nur für die Studie IMbrave150 vor. Darüber hinaus liegt für alle genannten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mindestens aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt wäre.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---



Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Immuncheckpoint-Inhibitor-Arme gegenüber Sorafenib. Ergebnisse eines indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab liegen nicht vor.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2.</p> <p>Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [9]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Nebenwirkungen</u></p> <p><i>UE gesamt</i></p> <p>Es sind bei fast allen Patientinnen und Patienten der Studien HIMALAYA und IMbrave150 UE aufgetreten.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.</p> <p><i>Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben. Daher resultiert bei den genannten Endpunkten in beiden Studien eine patientenindividuell unterschiedliche Beobachtungsdauer. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE führt das offene Studiendesign zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																														
	<p>Table 3. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in the Safety Analysis Population.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Event</th> <th>STRIDE (n=388)</th> <th>Durvalumab (n=388)</th> <th>Sorafenib (n=374)</th> <th>T75+D (n=152)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Treatment-emergent adverse events of any cause</td> </tr> <tr> <td>Any</td> <td>378 (97.4)</td> <td>345 (88.9)</td> <td>357 (95.5)</td> <td>145 (95.4)</td> </tr> <tr> <td>Any serious</td> <td>157 (40.5)</td> <td>115 (29.6)</td> <td>111 (29.7)</td> <td>52 (34.2)</td> </tr> <tr> <td>Any grade 3 or 4</td> <td>196 (50.5)</td> <td>144 (37.1)</td> <td>196 (52.4)</td> <td>60 (39.5)</td> </tr> <tr> <td>Leading to discontinuation</td> <td>53 (13.7)</td> <td>32 (8.2)</td> <td>63 (16.8)</td> <td>23 (15.1)</td> </tr> <tr> <td>Leading to dose delay</td> <td>134 (34.5)</td> <td>95 (24.5)</td> <td>178 (47.6)</td> <td>58 (38.2)</td> </tr> <tr> <td>Leading to death</td> <td>30 (7.7)</td> <td>26 (6.7)</td> <td>27 (7.2)</td> <td>12 (7.9)</td> </tr> <tr> <td>Immune-mediated requiring high-dose steroids</td> <td>78 (20.1)</td> <td>37 (9.5)</td> <td>7 (1.9)</td> <td>29 (19.1)</td> </tr> <tr> <td>Any grade 3 or 4 immune-mediated</td> <td>49 (12.6)</td> <td>25 (6.4)</td> <td>9 (2.4)</td> <td>19 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>Immune-mediated leading to death</td> <td>6 (1.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Any grade 3 or 4 hepatic SMQ</td> <td>54 (13.9)</td> <td>54 (13.9)</td> <td>39 (10.4)</td> <td>26 (17.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Treatment-related adverse events</td> </tr> <tr> <td>Any</td> <td>294 (75.8)</td> <td>202 (52.1)</td> <td>317 (84.8)</td> <td>106 (69.7)</td> </tr> <tr> <td>Any serious</td> <td>68 (17.5)</td> <td>32 (8.2)</td> <td>35 (9.4)</td> <td>28 (18.4)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4</td> <td>100 (25.8)</td> <td>50 (12.9)</td> <td>138 (36.9)</td> <td>32 (21.1)</td> </tr> <tr> <td>Leading to discontinuation</td> <td>32 (8.2)</td> <td>16 (4.1)</td> <td>41 (11.0)</td> <td>13 (8.6)</td> </tr> <tr> <td>Leading to dose delay</td> <td>83 (21.4)</td> <td>54 (13.9)</td> <td>144 (38.5)</td> <td>42 (27.6)</td> </tr> <tr> <td>Leading to death</td> <td>9 (2.3)†</td> <td>0</td> <td>3 (0.8)‡</td> <td>2 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4 immune-mediated</td> <td>49 (12.6)</td> <td>24 (6.2)</td> <td>9 (2.4)</td> <td>18 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>Any immune-mediated leading to death</td> <td>6 (1.5)§</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 or 4 hepatic SMQ</td> <td>23 (5.9)</td> <td>20 (5.2)</td> <td>17 (4.5)</td> <td>15 (9.9)</td> </tr> </tbody> </table>	Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+D (n=152)	Treatment-emergent adverse events of any cause					Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145 (95.4)	Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52 (34.2)	Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60 (39.5)	Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23 (15.1)	Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58 (38.2)	Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12 (7.9)	Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29 (19.1)	Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19 (12.5)	Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0	0	Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26 (17.1)	Treatment-related adverse events					Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106 (69.7)	Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28 (18.4)	Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32 (21.1)	Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13 (8.6)	Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42 (27.6)	Leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡	2 (1.3)	Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18 (11.8)	Any immune-mediated leading to death	6 (1.5)§	0	0	0	Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15 (9.9)	<p>Aufgrund dieser Limitationen bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE aus dem indirekten Vergleich.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE resultiert eine nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den jeweiligen Studien HIMALAYA und IMbrave150. Die Anforderungen an einen adjustierten indirekten Vergleich sind daher nicht erfüllt.</p> <p><i>PRO-CTCAE, Immunvermittelte UEs und Blutungen</i></p> <p>Die Endpunkte PRO-CTCAE und Blutungen wurden in den Studien HIMALAYA und/oder IMbrave150 erhoben, aber es wurden keine Daten zum Endpunkt im Dossier vorgelegt.</p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte UEs fehlt eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien. Darüber hinaus liegen für die Studie IMbrave150 u. a. aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Analyse der immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p>Für die Endpunkte PRO-CTCAE, Blutungen sowie immunvermittelte UEs liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.</p>
Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+D (n=152)																																																																																																												
Treatment-emergent adverse events of any cause																																																																																																																
Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145 (95.4)																																																																																																												
Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52 (34.2)																																																																																																												
Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60 (39.5)																																																																																																												
Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23 (15.1)																																																																																																												
Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58 (38.2)																																																																																																												
Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12 (7.9)																																																																																																												
Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29 (19.1)																																																																																																												
Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19 (12.5)																																																																																																												
Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0	0																																																																																																												
Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26 (17.1)																																																																																																												
Treatment-related adverse events																																																																																																																
Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106 (69.7)																																																																																																												
Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28 (18.4)																																																																																																												
Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32 (21.1)																																																																																																												
Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13 (8.6)																																																																																																												
Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42 (27.6)																																																																																																												
Leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡	2 (1.3)																																																																																																												
Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18 (11.8)																																																																																																												
Any immune-mediated leading to death	6 (1.5)§	0	0	0																																																																																																												
Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15 (9.9)																																																																																																												

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag unter Durvalumab / Tremelimumab mit 25,8 vs 36,9% niedriger als im Kontrollarm. Dominierend unter Durvalumab / Tremelimumab waren immunvermittelte Nebenwirkungen mit 12,6%.</p> <p>Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab / Tremelimumab bei 8,2% vs 11,0% im Placebo-Arm. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug 7,7% vs 7,2% unter Sorafenib.</p>	<p>Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.</p>
	<p>4. 3. 3. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. In der Gesamtschau wird der fehlende Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen Durvalumab / Tremelimumab und Atezolizumab / Bevacizumab korrekt identifiziert. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten 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 [10].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 für Durvalumab / Tremelimumab: 5	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Durvalumab wird regelhaft in Kombination, d. h. nach einer einmaligen Initialtherapie mit Tremelimumab eingesetzt. Die Kombination mit weiteren antineoplastischen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab ist im direkten Vergleich wirksamer als Sorafenib bei Pat. mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Durvalumab / Tremelimumab zu diskutieren:</p> <p><u>Gibt es eine Rolle für Durvalumab / Tremelimumab beim fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC?</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittels Imfinzi mit dem Wirkstoff Durvalumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im indirekten Vergleich zeigte die Kombination Durvalumab / Tremelimumab keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber der zwischenzeitlich zugelassenen Kombination Atezolizumab / Bevacizumab. Der Vergleichsarm mit Sorafenib zeigte fast eine identische Gesamtüberlebenszeit in IMBRAVE150 und HIMALAYA. Das bestätigt die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG, dass die Studien vergleichbar sind, obwohl die Einschlusskriterien und damit auch das Patientenkollektiv nicht komplett identisch waren.</p> <p>Also geht es im wesentlichen um das Toxizitätsprofil. Das wird in der Kombination Atezolizumab / Bevacizumab wesentlich durch den Antiangiogenese-Antikörper bestimmt. Insbesondere bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Bevacizumab ist Durvalumab / Tremelimumab eine Alternative.</p> <p><u>Child-Pugh B</u></p> <p>Der G-BA hat für diese Pat. eine Subgruppe gebildet. Das ist medizinisch sinnvoll, methodisch aber in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht. Insgesamt waren nur etwa 2% der Pat. von HIMALAYA im Stadium Child-Pugh B. Hier ist eine separate Auswertung nicht zielführend.</p>	<p>„Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab <p>d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab in</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Tremelimumab (Studie HIMALAYA) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Studie IMbrave150) über den Brückenkomparator Sorafenib vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanten Unterschied.</p> <p>Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede im Endpunkt SUE. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b)</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B in der Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2018. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Juli 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al.: Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 31:4067–4075, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372)
6. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
8. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al.: Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 76:862-873, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030)
9. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al.: Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8), published June 6, 2022. DOI: [10.1056/EVIDoa2100070](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Durvalumab (neues Anwendungsgebiet:
hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit
Tremelimumab) (D-922) + Tremelimumab (924)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2023
von 09:58 Uhr bis 10:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Frau Dr. Ahmetlic

Frau Donner

Frau Dr. Wißbrock

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Schöning

Herr Pütz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr König

Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der **Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Winter

Frau Neugebauer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 09:58 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir beginnen mit dem Anhörungsmarathon. Wir haben heute und morgen 15 Anhörungen. Vor diesem Hintergrund müssen wir sportlich versuchen, das alles hinter uns zu bringen. Wir beginnen mit 4.1.1. Das ist ein Doppeldossier, einmal die 922 und einmal die 924, Durvalumab und Tremelimumab, in der ersten Anhörung Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni dieses Jahres.

Stellungnahmen haben wir vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG für das Dossier 924, von MSD Sharp & Dohme für das Dossier 922 und von Roche Pharma, von den Fachgesellschaften haben wir eine Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie eine Stellungnahme des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Ahmetlic, Frau Donner und Frau Dr. Wißbrock, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Bitzer, für AbbVie Deutschland Herr Schönig und Herr Pütz, für Roche Pharma Herr König und Herr Dr. Buhck, für MSD Sharp & Dohme Herr Winter und Frau Neugebauer sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die Dossierbewertung zu reagieren und einführende Bemerkungen zum Dossier, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung zu machen. Wer macht das für AstraZeneca?

Frau Specht (AstraZeneca): Das würde ich gern machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Guten Morgen, sehr geehrtes Gremium! Bevor ich beginne, möchte ich gern das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist. Das sind zum einen Frau Ahmetlic und Frau Donner aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Frau Wißbrock und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca.

Wir werden heute insgesamt über drei Indikationserweiterungen von Durvalumab sprechen. In dieser Anhörung geht es, wie bereits erwähnt, um die Indikationserweiterung im Bereich der hepatozellulären Karzinome. Da die Datengrundlage für die Nutzenbewertung für die beiden Wirkstoffe Durvalumab und Tremelimumab absolut identisch ist, werden sich meine weiteren Ausführungen gleichermaßen auf beide Wirkstoffe beziehen.

Es geht in dieser Anhörung konkret um die Kombination von Durvalumab und Tremelimumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms. Während es sich bei Durvalumab um einen seit mehreren Jahren bekannten und bei der Behandlung des kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms etablierten Wirkstoff handelt, ist Tremelimumab ein neuer Wirkstoff, der erstmalig dieses Jahr zugelassen wurde.

Ich möchte gern kurz auf den Wirkmechanismus eingehen: Tremelimumab ist ein neuer Anti-CTLA-4-Antikörper. Die Kombination der beiden Wirkstoffe zielt auf eine duale

Immuncheckpoint-Blockade des PD-1- und des CTLA-4-Signalweges ab. Damit wird in unterschiedlichen Phasen der Immunaktivierung und an verschiedenen Stellen angesetzt, sodass die Antitumorwirkung hier verstärkt werden kann. Beim hepatozellulären Karzinom wird Tremelimumab nur ein einziges Mal gegeben. Dieses besondere Therapieregime wird als STRIDE-Regime bezeichnet. Das steht für Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab. So werde ich dieses Regime im Laufe der Anhörung immer bezeichnen. Das bedeutet, dass die einmalige Priminggabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab von einer Monotherapie mit Durvalumab alle vier Wochen gefolgt wird. Damit ist STRIDE ein einfach umzusetzendes Therapieregime mit einem geringen Therapieaufwand.

Im Folgenden möchte ich gern auf drei zentrale Punkte eingehen, einmal auf die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und den ungedeckten medizinischen Bedarf, als Zweites auf die wesentlichen Ergebnisse der pivotalen Studie HIMALAYA und als Drittes auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte der Nutzenbewertung. Zunächst zu den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet:

Das hepatozelluläre Karzinom, kurz als HCC bezeichnet, gehört aufgrund der schlechten Prognose noch immer zu den häufigsten krebsbedingten Todesursachen in Deutschland. Der therapeutische Bedarf ist hier entsprechend hoch. Ein HCC entsteht überwiegend infolge einer Leberzirrhose. Zu den wesentlichen Risikofaktoren zählen dabei neben viralen Infektionen – hier seien vor allem die Hepatitisinfektionen genannt – auch die nichtviralen Ursachen wie zum Beispiel Alkoholkonsum oder die metabolischen Erkrankungen, zum Beispiel die nicht alkoholische Steatohepatitis, als NASH bezeichnet. Insgesamt sind in Deutschland ebenso wie in anderen europäischen Ländern die meisten HCC-Erkrankungen auf nichtvirale Ursachen zurückzuführen.

Die Zielpopulation von STRIDE umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem HCC. Das heißt, wir sprechen heute von einer palliativen Behandlungssituation. Neben der Verlängerung der Lebenszeit ist in dieser Therapiesituation von großer Bedeutung, Behandlungsoptionen zu haben, die die Leberfunktion nicht zusätzlich zu der bestehenden Grunderkrankung beeinträchtigen. Mit dem STRIDE-Regime steht erstmalig eine immunonkologische Kombinationstherapie zur Verfügung, die die Behandlung einer breiten Patientenpopulation im Anwendungsgebiet erlaubt.

Ich komme nun auf die Studie zu sprechen, die die Grundlage für die Zulassung, aber auch für die heutige Diskussion ist. Es handelt sich um die Studie HIMALAYA, die größte randomisierte Phase-III-Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher durchgeführt wurde. In der Studie wurde STRIDE mit Sorafenib verglichen, das bisher über lange Zeit hinweg als Therapiestandard beim HCC galt. Basierend auf den Ergebnissen der Studie HIMALAYA wurden eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine vierfach höhere Ansprechrate für STRIDE gegenüber Sorafenib festgestellt. Wir sehen hier insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22 Prozent im Vergleich zu Sorafenib.

Darüber hinaus wurden in der Studie eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, eine Verzögerung der Verschlechterung aller klinisch relevanten patientenberichteten Symptome und insgesamt ein gut handhabbares Sicherheitsprofil beobachtet. Die ESMO hat die klinischen Vorteile von STRIDE mit der höchsten Punktzahl, das heißt mit der 5, bewertet, was im nicht kurativen Therapiesetting einer substantiellen Verbesserung des Überlebens und/oder der Lebensqualität entspricht.

Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die Vierjahresüberlebensdaten der HIMALAYA-Studie ergänzend vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine explorative Datenanalyse. Die Daten zeigen nachdrücklich den anhaltenden Überlebensvorteil von STRIDE gegenüber Sorafenib. Auch in diesem Vierjahresdatenschnitt war das Risiko, zu versterben, weiterhin um 22 Prozent reduziert. Das Bemerkenswerte, das wir in den Langzeitdaten sehen, ist, dass nach

vier Jahren 25 Prozent der Patientinnen und Patienten unter dem STRIDE-Regime noch am Leben sind.

Ich komme zum Dossier und zur Nutzenbewertung: Basierend auf der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das Anwendungsgebiet hier in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Die Teilpopulation 1 sind die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A. Das sind Patientinnen und Patienten mit einer guten Leberfunktion oder keiner Leberzirrhose. Hier wurde die zVT auf die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab festgelegt. Die Teilpopulation 2 sind die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B, das heißt diejenigen mit mäßiger Leberfunktion. Bei denen wurde die zVT auf Best-Supportive-Care festgelegt. Da für die zweite Population, also die Child-Pugh B-Population, keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung vorliegt, möchte ich mich im Folgenden ausschließlich auf die Teilpopulation 1, also die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A, oder keiner Leberzirrhose fokussieren.

Die pivotale Studie HIMALAYA deckt diese Teilpopulation 1 ab. Aufgrund der dynamischen Entwicklung im Anwendungsgebiet hat sich der Therapiestandard wie bereits ausgeführt verändert. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war der Therapiestandard Sorafenib, die jetzige zVT lautet Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab. Daher wurde im Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher dargestellt. Grundlage dafür sind die beiden Studien, einmal HIMALAYA und einmal die IMbrave150-Studie, die pivotale Studie von Atezolizumab und Bevacizumab. Der Brückenkompator ist, wie gesagt, Sorafenib.

Im Einklang mit unserer Darstellung im Dossier hat das IQWiG die Studien HIMALAYA und IMbrave150 als hinreichend vergleichbar für die Durchführung eines indirekten Vergleichs bestätigt. Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs liegt für die Kombination von Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zur zVT Atezolizumab mit Bevacizumab somit ein vergleichbares Gesamtüberleben vor. Ein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT wird hier von uns nicht abgeleitet.

Ich möchte kurz zusammenfassen: Basierend auf der Studie HIMALAYA liegt für STRIDE bei den Patientinnen und Patienten mit HCC und Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ein beträchtlicher Vorteil gegenüber der ehemaligen Standardtherapie Sorafenib vor. Basierend auf dem für die Nutzenbewertung relevanten indirekten Vergleich wurde für STRIDE, also die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab, ein vergleichbares Gesamtüberleben gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gezeigt.

An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und übergebe das Wort wieder an Sie, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie gerade zum Schluss ausgeführt haben. Sie geht an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Bitzer. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Durvalumab plus Tremelimumab zum einen wirksamer und besser verträglich sei als Sorafenib. Sie sehen auch keinen Vorteil gegenüber Atezolizumab und Bevacizumab. Sie sagen, dass bei der Wahl zwischen diesen beiden Kombinationstherapien das Nebenwirkungsprofil entscheidend sei. Uns würde interessieren, welche konkreten Patienteneigenschaften hier im konkreten Fall den Ausschlag geben könnten, welche dieser beiden Kombinationstherapien das Mittel der Wahl in der jeweiligen Therapiesituation sein könnte. Das ist vielleicht wichtig für die Abgrenzung. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne mit der allgemeinen Bemerkung, dass die zVT dem entspricht, was wir Ihnen in einer gutachterlichen Expertise übermittelt haben. Das ist weiterhin der Standard der Therapie und hat sich unglücklicherweise mit der Konzeption dieser Studie überschritten. Das ist das Kuriosum. Ich glaube, die Bewertung der ESMO ist die beste, die wir heute den ganzen Tag sehen werden. In allen folgenden Verfahren kommt nirgends eine 5 heraus. Das heißt, das ist auch nach den klinischen Gesichtspunkten das

Höchste, was man werden kann. Trotzdem kommt für alle heraus, der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ich glaube, hier sind einige Punkte wichtig, die in den Kurven auffallen. Es handelt sich im Unterschied zu Atezolizumab/Bevacizumab um eine reine Immuntherapie. Das sieht man auch daran, dass die Remissionsraten relativ niedrig sind. Wir liegen hier bei Remissionsraten nur bei etwa 20 Prozent und einem relativ niedrigen medianen progressionsfreien Überleben. Trotzdem kommt dieser sehr deutliche Überlebensvorteil dabei heraus. Das heißt, es geht hier um eine Stabilisierung der Erkrankung, aber auch um eine nachhaltige Immunisierung der Patienten, um langfristig mit dieser Erkrankung fertig zu werden. Das ist der übergeordnete Gesichtspunkt. Das heißt, der Endpunkt ist klar das Überleben, wie eben gesagt, das mediane Überleben. Aber mindestens so wichtig ist die längerfristige Überlebensrate. Auch die bleibt relativ hoch stabil. – Das war die Einführung. Die konkrete Frage der Differenzierung würde ich Herrn Kollegen Bitzer überlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich denke, im klinischen Alltag ist es schwierig, eine Differenzierung auszusprechen, ob Atezolizumab/Bevacizumab oder Tremelimumab/Durvalumab gegeben werden soll. Wir haben in der Leitlinie beide Therapieregime als Erstlinientherapie empfohlen. Es gibt keinen direkten Vergleich der beiden Regime, sodass nur gewisse Merkmale der Medikamente für eine Therapieentscheidung herangezogen werden können. Zum Beispiel ist eine Kontraindikation oder ein problematischer Befund bei Bevacizumab, wenn die Patienten unter einer schwer einstellbaren Hypertonie leiden. Das wäre zum Beispiel eher ein Entscheidungskriterium für Tremelimumab und Durvalumab. Wir kennen aus den Studiendaten auch Blutungsereignisse, die eine Rolle spielen. In dem Fall würde man auch eher zu Tremelimumab/Durvalumab neigen.

Weitere Punkte sind vielleicht thromboembolische Ereignisse oder Wundheilungsstörungen. Aber das sind im Prinzip keine Kriterien, die aus den Studien herausgearbeitet wurden, sondern sie beziehen sich auf die jeweiligen Medikamente an sich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar betrifft sie die Effektmodifikation, die sich beim Gesamtüberleben zeigte. Hier lag im indirekten Vergleich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben vor. Es zeigte sich aber eine Effektmodifikation für das Merkmal Ätiologie des HCC. Dort zeigte sich für Patienten mit einer Hepatitis-C-Ätiologie ein geringerer Nutzen, während sich bei Patienten mit Hepatitis-B- oder nichtviraler Ätiologie kein Unterschied zeigte. Ich frage die Kliniker, wie sie diesen Unterschied beurteilen. Ist es für Sie medizinisch plausibel, dass die Patienten mit Hepatitis-C-Ätiologie hier weniger profitiert haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Bitzer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Vielen Dank für die Frage. Das ist im klinischen Alltag ein wichtiger Punkt. Die Informationen, die wir dazu haben, kommen jeweils aus Subgruppenanalysen von beiden Studien, die immer mit einer gewissen Vorsicht berücksichtigt werden müssen. Hepatitis C war besser wirksam bei Atezolizumab und Bevacizumab und Hepatitis B eher besser wirksam bei Tremelimumab/Durvalumab. Das sind aber alles Tendenzen, die eventuell bei der Entscheidung, welche Medikamentenkombination eingesetzt wird, eine Rolle spielen. Aber wie gesagt, das sind Subgruppenanalysen, die nicht primär vorgesehen waren. Somit muss man diese Ergebnisse mit Vorsicht einschätzen.

Wir haben bei Bevacizumab und Atezolizumab zum Beispiel gesehen, dass in der Subgruppe bei den nichtviralen HCC kein Vorteil gegenüber Sorafenib nachweisbar war. Das war in der

Studie mit Tremelimumab und Durvalumab etwas anders, sodass es hier feine Unterschiede gibt, die für die klinischen Kollegen sicher eine Rolle spielen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht eine kurze Anmerkung zu dem, was Herr Bitzer gerade sagte: Sie haben gesagt, die Subgruppenanalysen wären nicht primär vorgesehen gewesen. Das stimmt nicht ganz. Sie waren sogar Stratifizierungsmerkmal in beiden Studien. Von daher waren sie durchaus geplant. Wir haben in unserer Nutzenbewertung gesagt, dass wir die nicht abschließend beurteilen können. Von daher gebe ich Ihnen Recht.

Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement gesagt, dass Sie die Daten zum neuen Datenschnitt vorgelegt haben, dass das eine explorative Analyse ist. Können Sie noch einmal bestätigen, dass das kein geplanter Datenschnitt war? Wir haben das den Unterlagen nicht entnehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Dr. Ahmetlic (AstraZeneca): Es war in dem Fall eine explorative Analyse, die für die Vierjahresüberlebensdaten durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ahmetlic. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers, GKV-SV, bitte schön.

Herr Sievers: Wir haben eine Frage zu den Folgetherapien. Vom IQWiG wurde angemerkt, dass ein hoher Anteil an Patienten sowohl in der HIMALAYA-Studie als auch in der IMbrave150 die Therapie abgebrochen hat, aber ein wesentlicher Anteil dieser Patienten keine Folgetherapie erhalten hat. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer einmal darlegen, aus welchen Gründen bei einem relevanten Anteil keine Folgetherapie durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Donner (AstraZeneca): Alle Patienten, die für eine Folgetherapie zugänglich waren, haben diese erhalten und wurden leitliniengerecht weiterbehandelt. Allerdings müssen wir anmerken, dass wir uns hier in der palliativen Situation einer sehr schwerwiegenden Erkrankung befinden. Das heißt, ein Teil der Patienten verstirbt bereits während der Erstlinie oder schreitet in der Erkrankung fort, was sie später ungeeignet für eine Folgetherapie macht. Wir sehen das in vergleichbaren Studien. Nicht alle Patienten erhalten eine Folgetherapie, weder in der Studie noch in der Realversorgung. Wir sehen daher hier keine Limitation in der HIMALAYA-Studie, und das wirkt sich auch nicht nachteilig auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Donner. – Herr Sievers, Nachfrage oder okay?

Herr Sievers: Keine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zur Safety. Wir haben den indirekten Vergleich. Wir haben keinen Unterschied beim Gesamtüberleben im indirekten Vergleich. Das IQWiG zieht aber im Endeffekt nur das OS heran und sagt, die Safety sei zu unsicher. Wir haben gerade gehört, die interessanten Fragen erstrecken sich eigentlich in die Richtung, wie die unterschiedlichen Sicherheitsprofile sind. Welche Therapie setze ich bei welchem Patienten ein? Wann setze ich Durvalumab und Tremelimumab ein? Wann setze ich Atezolizumab und Bevacizumab ein?

Dazu haben wir bestimmte Kriterien gehört. Das ist hier sehr wichtig. Ich wollte fragen – das geht auch an den pU: Für wie unsicher halten Sie die Safetydaten?

Bei einem indirekten Vergleich ist es immer schwierig, wenn die Unsicherheit für bestimmte Endpunkte hoch ist. Bei den PROs ist das klar, hier gibt es sehr viele Unsicherheiten. Bei den Endpunkten SUE und schwere UE werden vom IQWiG die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsrmen und der hohe Anteil an unvollständigen Beobachtungen benannt, der sich aus potenziell informativen Gründen ergibt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial allein durch die fehlende Verblindung. Die unterschiedlichen Beobachtungsdauern sind eine Sache, die wir häufiger diskutieren. Es ist die Frage, ob die plausibel darauf zurückzuführen wären.

Das bezieht sich auf die Studien, die dem zugrunde lagen. Im Komparatorarm wurde häufiger abgebrochen, weil er schlechter lief, und ob man wirklich erwartet, dass, wenn es mehr Beobachtung im Verumarm gibt, was bei der Safety potenziell mehr Ereignisse bedeutet, dass hier eine Verzerrung so groß ist, dass man daraus in diesem indirekten Vergleich nichts ableiten kann. Ich habe von Ihnen gehört, dass es Unsicherheiten gibt, aber dass Sie trotzdem auf diese Daten schauen. Gerade für die Therapieentscheidung wäre es wichtig, zu wissen, wie Sie das einschätzen. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer in die Richtung Verzerrung noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu etwas sagen?

Frau Donner (AstraZeneca): Wir haben die Sicherheitsendpunkte im Dossier supportiv auf der Basis der Gesamtraten dargestellt, weil wir aufgrund des Open-Label-Designs der beiden Studien von einer limitierten Ergebnissicherheit ausgehen müssen. Umso kleinteiliger wir das betrachten, desto unsicherer werden diese Ergebnisse. Wir haben daraus keinen Zusatznutzen abgeleitet, sondern sie nur ins Gesamtbild mit dem Gesamtüberleben setzen wollen. Dementsprechend erfolgte hier keine Ableitung von Vor- oder Nachteilen, und wir sehen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien hinsichtlich der Gesamtraten der UE.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Donner. – Gibt es Ergänzungen durch die Kliniker? – Keine. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe mich nur auf die Gesamtraten bezogen. Das ist klar. Wenn wir auf spezifische UE gehen, dann wird es sehr kleinteilig. Es ist richtig, dass in der Regel keine Subgruppenanalysen geplant sind. Aber ich habe das auf die Gesamtraten bezogen. Natürlich ist es eine offene Studie, aber sowohl bei den SUE als auch bei den schweren UE gibt es sehr harte Kriterien, wann ein UE als schwer oder schwerwiegend einzuordnen ist. Deshalb würden wir das Verzerrungspotenzial auf dieser Ebene als nicht so hoch sehen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE ist es etwas anderes. Gut, wir werden das intern diskutieren, nehme ich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Gibt es weitere Fragen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass das eine schwierige Frage ist, Frau Müller. Es ist eine höchst relevante Frage. Als wir die Studien am Anfang angeschaut haben, fiel uns auf, dass unter anderem die Rate schwerer Nebenwirkungen im Sorafenib-Arm in der IMbrave-Studie höher zu liegen schien als in der jetzigen Zulassungsstudie. Das deutet ein wenig in die Richtung dessen, was das IQWiG gefunden hat, sodass es schwierig ist, das im indirekten Vergleich zu machen, wenn möglicherweise der eigentlich gleichlaufende Komparator mit exakt derselben mittleren Überlebenszeit etwas anders bewertet wurde. Dann fällt auf, dass in der IMbrave-Studie Atezolizumab und Bevacizumab die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse etwa gleichhoch ist wie bei Sorafenib. Das ist das, was Herr Bitzer eben sagte. Vor allem hat Bevacizumab einen eigenen toxischen Effekt, der in der jetzigen

Kombination etwas niedriger liegt. Wenn man das gegeneinander vergleicht und offensichtlich die Bewertung der Nebenwirkungen vielleicht etwas unterschiedlich erfolgt, finde ich es schwierig, einen validen Vergleich zu machen, zumindest fiel uns das schwer. Ich glaube, das ist exakt das, was Herr Bitzer ausdrückte. Im Moment machen wir das individuell. Der Wunsch wäre, eine große randomisierte Studie zu haben, aber ich glaube, die Argumente einer etwas schwierigen Beurteilbarkeit, einer direkten Vergleichbarkeit können wir gut nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht noch ergänzend dazu, es ist alles schon gesagt worden: Wir betrachten nicht nur die Raten, sondern auch die Zeit bis zum Ereignis. Das ist ein Aspekt mehr, den man in die Betrachtung einfließen lassen muss, der es gegebenenfalls schwieriger macht, die Verzerrungsrichtung einzuschätzen.

Ich habe noch eine Frage an die Kliniker: Es war in beiden Studien möglich, sowohl mit Durvalumab als auch Atezolizumab als auch Sorafenib über die Progression hinaus zu behandeln. Das widerspricht den Angaben, die in der Leitlinie stehen. Vielleicht können Sie kurz einschätzen, welche Bedeutung das haben kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Das ist eine sehr wichtige Frage. Wir haben uns bei der Leitliniendiskussion festgelegt, dass wir die Behandlung über den Progress hinaus nicht empfehlen, weil weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Wenn ich die Daten, die ich im Dossier gelesen habe, richtig deute, war Behandlung über den Progress hinaus \geq ein Zyklus. Vielleicht können Sie mir noch einmal helfen. Das war dann nicht über längere Zeit, sondern es sind hauptsächlich kurzfristige Behandlungen über den Progress hinaus beschrieben. Ich habe keine Angabe gefunden, wie lange sie stattgefunden haben. Haben Sie dazu weitere Angaben vorliegen?

Herr Dr. Vervölgyi: Die habe ich persönlich nicht. Vielleicht kann der pU etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU dazu ergänzen oder Klarheit schaffen?

Frau Specht (AstraZeneca): Wenn wir dürfen, würden wir die Frage kurz parken und nebenbei nachschauen. Aus dem Kopf haben wir dazu keine Angaben parat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi, sonstige Fragen? – Keine. Weil es so aussieht, als gebe es keine Fragen mehr, warten wir. Irgendjemand sucht, die anderen schauen fröhlich. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte die Wartezeit kurz mit einer Halbantwort auf die Frage der GKV vorhin überbrücken, um einmal deutlich zu machen, über welches Krankheitsbild wir hier reden. Wir reden über eine Ansprechrate von 20 Prozent und einem progressionsfreien Überleben von drei bis vier Monaten. Das ist ein dramatisch schlechtes Krankheitsbild, sicher mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf. Aber das erklärt, warum viele keine Zweitlinientherapie bekommen, aber auch, warum viele Kliniker durchaus noch eins, zwei Zyklen weiterbehandeln, um sicher zu sagen, ich habe bei diesen Patienten nichts mehr in der Hand, die, wenn sie am Anfang relativ gut auf die Therapie ansprechen, wirklich mit Lebensqualität antworten. Ich wollte es noch einmal einordnen. Es ist ein anderes Krankheitsbild als viele andere, die wir hier in letzter Zeit besprechen dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Herr Sievers, das war eben, glaube ich, klargeworden. Sie hatten diese Frage gestellt. Ich sehe, Herr Sievers nickt. – Jetzt ist die Wartezeit beendet. Wer sagt etwas vom pU?

Frau Specht (AstraZeneca): Leider haben wir die Zahl immer noch nicht gefunden. Vielleicht dürfen wir die Ihnen im Nachgang mitteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann haben Sie, Frau Specht, die Möglichkeit, zusammenzufassen, wenn Sie es wünschen. Wir sehen uns in 15 Minuten zum nächsten Mal. Sie sind, glaube ich, auch bei der nächsten Anhörung dabei. Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, aber an dieser Stelle habe ich tatsächlich keine weiteren Ergänzungen. Wir haben, glaube ich, die wichtigen Punkte diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das glaube ich auch. Danke schön. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei Herrn Professor Bitzer. Sie sind bei der nächsten Anhörung nicht mehr dabei. Herr Wörmann, Sie sind noch dabei, wenn ich das richtig sehe. Sie sind ebenfalls dabei, Frau Specht. Der Rest der Truppe wird ausgetauscht. Herzlichen Dank und noch einen schönen Tag. Wir sehen uns in exakt 15 Minuten zur nächsten Anhörung. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 10:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-413 Durvalumab in Kombination mit
Tremelimumab**

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

[Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019
- Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Octreotid beim hepatozellulären Karzinom

Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms:

- Beschluss vom 16. Juli 2009, Stand: 16.09.2021

Bewertung nach § 137h SGB V:

- Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Imfinzi in combination with tremelimumab is indicated for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).
Sorafenib L01XE05 Nexavar	Leberzellkarzinom Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
Lenvatinib L01XE29 Lenvima	LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-413 (Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	38
Referenzen	41

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver-Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCC	Hepatozelluläre Karzinom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Es wird davon ausgegangen, dass für die Behandlung keine lokoregionalen Therapien in Frage kommen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hepatozelluläres Karzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.07.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2094 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Wang D et al., 2020 [8].

Comparing the efficacy and safety of secondline therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials

Fragestellung

This is a comparative investigation of presently approved second-line drugs for HCC based on findings from phase III randomized controlled trials.

Methodik

Population:

- pathologically or radiographically confirmed HCC patients with progression on or intolerance to sorafenib

Intervention:

- chemotherapy, targeted therapy, immune therapy, or other agents

Komparator:

- systemic therapy, placebo or best supportive therapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, the rate of all grade and grade 3–4 adverse events, and the rate of treatment discontinuation due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from 1 January 2005 up until 1 January 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Table 1. Clinical baseline characteristics of the included studies.

First author	Study ID	Trial phase	Inclusion patients	Total number	Arm (drug/control)	Number in each arm
Finn ¹³	KEYNOTE 240	III	Progression on/intolerance of sorafenib	413	Pembrolizumab/placebo	278/135
Zhu ¹¹	REACH 2	III	Progression on/intolerance of sorafenib; AFP >400	292	Ramucirumab/placebo	197/95
Abou-Alfa ¹²	CELESTIAL	III	Previous treated with sorafenib/progression	707	Cabozantinib/placebo	470/237
Bruix ⁶	RESORCE	III	Progression on/tolerance of sorafenib	591	Regorafenib/placebo	397/194
Zhu ¹⁰	REACH	III	Progression on/intolerance of sorafenib	568	Ramucirumab/placebo	283/285
AFP, alpha-fetoprotein						

Charakteristika der Population:

Table 2. Subgroup characteristics of the included studies.

Study ID	KEYNOTE 240	RESORCE	CELESTIAL	REACH	REACH 2
Drug	Pembrolizumab	Regorafenib	Cabozantinib	Ramucirumab	Ramucirumab
Progression on first line treatment/sorafenib	242 (87.1%)	379 (100%)	335 (71%)	244 (86%)	166 (84%)
Rate of intolerant patients	36 (12.9%)	0	–	37 (13%)	31 (16%)
EHS	195 (70.1%)	265 (70%)	369 (79%)	207 (73%)	141 (72%)
MVI	36 (12.9%)	110 (29%)	129 (27%)	82 (29%)	70 (36%)
ECOG PS1	116 (41.7%)	132 (35%)	224 (48%)	124 (44%)	84 (43%)
Median duration of treatment	3.5 months	3.6 months	3.8 months	3.0 months	3.0 months
Discontinuation due to AEs	48 (17.2%)	39 (10%)	76 (16%)	28 (10%)	21 (11%)
Median time from stopping previous treatment until study treatment	1.2 months	0.9 months	1.4 months	–	1.2 months

Data are presented as number (percentage).
AE, adverse event; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EHS, extrahepatic spread; MVI, macrovascular invasion

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abou-Alfa et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Bruix et al. 2016	+	+	+	+	+	+	?
Finn et al. 2019	+	+	+	+	+	+	+
Zhu et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Zhu et al. 2019	+	+	+	+	–	+	?

Studienergebnisse:

- OS und PFS

(A)

	Overall survival		Progression-free survival		mOS (months)
Regorafenib	0.82 (0.63-1.1)	0.81 (0.57-1.1)	0.72 (0.54-0.97)	0.63 (0.50-0.79)	10.6 (9.1-12.1)
1.1 (0.80-1.4)	Cabozantinib	0.97 (0.71-1.3)	0.88 (0.67-1.1)	0.76 (0.63-0.92)	10.2 (9.1-12.0)
0.63 (0.47-0.86)	0.6 (0.45-0.81)	Pembrolizumab	0.90 (0.66-1.2)	0.78 (0.61-1.0)	13.9 (11.6-16.0)
0.73 (0.55-0.96)	0.69 (0.53-0.90)	1.2 (0.86-1.5)	Ramucirumab	0.87 (0.72-1.1)	9.2 (8.1-10.6)
0.46 (0.37-0.56)	0.43 (0.36-0.52)	0.72 (0.57-0.90)	0.62 (0.52-0.75)	Placebo	8.5 (6.8-10.2)

mPFS (months)	3.1 (2.8-4.2)	5.2 (4.0-5.5)	3.0 (2.8-4.1)	2.8 (2.7-3.9)	2.0 (1.6-2.3)
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

- Among AEs with incidence >10%, diarrhoea, fatigue, nausea and decreased appetite occurred in all the trials of these four drugs. Diarrhoea was the most common side effect of cabozantinib. Whereas regorafenib commonly manifests with a hand-foot skin reaction. Only ramucirumab is associated with peripheral oedema, which is also the most probable side effect. Increased aspartate aminotransferase occurred in nearly one-quarter of all patients (i.e. 23%) receiving pembrolizumab. In terms of the all grade AEs, the rate of cabozantinib was 99%, and 68% in grade 3–4 AEs, which is the highest among the four drugs analysed. Ramucirumab is associated with relatively mild AEs, and all grade AEs at 44%, with grade 3–4 AEs hitting 36%. The results from indirect comparisons suggest there is no significant difference with regard to all grade AEs or 3–4 grade AEs among the interventions analysed. Ramucirumab can be considered the best in terms of safety ranking for all grade AEs, followed by pembrolizumab, cabozantinib and regorafenib. For 3–4 grade AEs, safety ranking found pembrolizumab to be superior followed by ramucirumab, cabozantinib, and regorafenib.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Among the four second-line HCC therapies analysed, all reduced the risk of death compared with placebo although regorafenib and cabozantinib had significant advantages in overall survival. For patients with AFP >400, cabozantinib, regorafenib and ramucirumab appear to have similar efficacy, but ramucirumab has the fewest side effects.

Kommentare zum Review

Pembrolizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Laut Autoren konnten mangels Head-to-Head Vergleichen keine Prüfung der Konsistenz vorgenommen werden.

Facciorusso A et al., 2019 [3].

Efficacy of regorafenib in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed the current meta-analysis of all available studies testing regorafenib as a second-line agent after sorafenib failure in HCC patients.

Methodik

Population:

- HCC patients that had progressed on sorafenib

Intervention:

- Regorafenib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), tumor response, and adverse events rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, Google Scholar, and Cochrane library databases until October 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- One study was an RCT (9) and seven non-randomized studies

9. Bruix, J.; Qin, S.; Merle, P.; Granito, A.; Huang, Y.H.; Bodoky, G.; Pracht, M.; Yokosuka, O.; Rosmorduc, O.; Breder, V.; et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017, 389, 56–66.

Darstellung der Ergebnisse beschränkt auf den RCT.

Charakteristika der Population:

RESORCE trial, 2017 [9]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial; multinational (21 countries; 152 centers) study; May 14, 2013 to December 31, 2015	Regorafenib: 379; Placebo: 194	Median (IQR) years:	Regorafenib group: 333 (88%), Placebo group: 171 (88%)	Regorafenib: 373 (98%)/5 (1%)/0; Placebo: 188 (97%)/6 (3%)/0	Regorafenib: 247 (65%)/132 (35%); Placebo: 130 (67%)/64(33%)	Regorafenib: 1 (< 1%)/53 (14%)/325 (86%); Placebo: 0/22 (11%)/172 (89%)	Regorafenib group: *HBV: 143 (38%), *HCV: 78 (21%); Placebo group: *HBV: 73 (38%), *HCV: 41 (21%)	≥400 ng/mL: Regorafenib: 162 (43%), Placebo: 87 (45%).
			Regorafenib group: 64 (54–71), Placebo group: 62 (55–68)	Regorafenib group: 171 (88%)	Regorafenib: 188 (97%)/6 (3%)/0	Regorafenib: 130 (67%)/64(33%)	Regorafenib: 0/22 (11%)/172 (89%)	Placebo group: 162 (43%), Placebo: 87 (45%).	

Qualität der Studien:

	Randomized controlled trial ^b							
	1	2	3	4	5	6	7	
RESORCE 2017	L	L	L	L	L	L	L	H

L, low; H, high; U, unclear; M, moderate; NA, Not Applicable.

^a Study quality assessment performed by means of Newcastle/Ottawa scale (each asterisk represents if the respective criterion within the subsection was satisfied)

^b Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias across 7 domains: 1 (Random sequence generation), 2 (Allocation concealment), 3 (Blinding of participants and personnel), 4 (Blinding of outcome assessment), 5 (Incomplete outcome data), 6 (Selective reporting) and 7 (Other bias).

Studienergebnisse:

- OS und PFS

Table 2. Sensitivity analysis of the overall survival and progression-free survival. Sensitivity analysis was performed based on (a) study design (randomized trial versus retrospective study), (b) study quality (low/moderate versus high), and (c) patients' recruitment (single center versus multicenter). Numbers in parentheses indicate 95% CIs.

Variable	Subgroup	No. of Cohorts	No. of Patients	Summary Estimate (95% CI)	Within-Group Heterogeneity (I ²)
Overall Survival					
Study design	Randomized trial	1	379	13.8 (9.2–18.4)	NA
	Retrospective	6	390	11.4 (9.1–13.6)	61%
Study quality	Low/moderate	4	310	10.2 (8.2–12.2)	46.5%
	High	3	459	13.2 (9.2–17.1)	68.5%
Patients recruitment	Single center	3	177	10.2 (6.9–13.5)	63.5%
	Multicenter	4	592	11.6 (9.5–13.7)	60.8%
Progression-free Survival					
Study design	Randomized trial	1	379	4.3 (1.03–7.56)	NA
	Retrospective	5	291	3.65 (2.6–4.7)	52%
Study quality	Low/moderate	3	274	3.4 (1.9–4.9)	48.3%
	High	4	499	3.74 (2.6–4.8)	52%
Patients recruitment	Single center	2	158	4.4 (2.08–6.8)	28.2%
	Multicenter	5	632	3.27 (2.6–3.9)	50%

Abbreviation: CI, Confidence Interval.

- Complete Response: Overall, only two patients in the RESORCE trial [9] experienced a complete response
- Adverse Events:

	Bruix 2013 (total=36)	RESORCE trial	
		Regorafenib (Total =374)	Placebo (Total = 163)
Any Adverse event			
Any Grade	35 (97.2%)	346 (92.5%)	100 (61.3%)
≥3	21 (58.3%)	187 (50%)	32 (19.6%)
Diarrhea			
Any Grade	19 (52.8%)	125 (33.4%)	18 (11.04%)
≥3	2 (5.6%)	9 (2.4%)	0
Fatigue			
Any Grade	19 (52.8%)	110 (29.4%)	37 (22.7%)
≥3	6 (16.7%)	24 (6.4%)	3 (1.8%)
Hand-foot skin reaction			
Any Grade	19 (52.8%)	196 (52.4%)	13 (7.98%)
≥3	5 (13.9%)	47 (12.6%)	1 (0.6%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Regorafenib is an oral multikinase inhibitor of several pro-oncogenic pathways and it showed prolonged survival in patients who experienced tumor progression after the administration of sorafenib in the randomized phase 3 RESORCE trial.

Huang Y et al., 2019 [7].

Supplementary Sorafenib Therapies for Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis: Supplementary Sorafenib for Liver Cancer.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of sorafenib as a supplementary therapy used in combination with common treatments compared with common treatments alone for HCC

Methodik

SR nach a priori spezifiziertem Protokoll

Population:

- Patients with HCC regardless of the stage of disease, metastasis or recurrence were included.
- Patients with secondary liver cancers or those who had undergone liver transplantation were excluded

Intervention/ Komparator:

- sorafenib alone versus placebo or best supportive care (BSC) or
- Sorafenib in combination with a common treatment versus the same common treatment alone

Endpunkte:

- OS, TTP, disease control rate, objective response rate, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL; EMBASE; MEDLINE; Institute for Scientific Information (ISI) Web of Science
- April 12, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCT

Charakteristika der Studien

- 3 studies on Sorafenib Versus Placebo or BSC as first-line therapy for unresectable HCC
- 1 study on Sorafenib versus Placebo as second-line therapy
- 1 study on Sorafenib as an adjuvant therapy for BCLC stage A HCC after curative treatment in patients with an intermediate or high recurrence risk
- 6 studies on Sorafenib Plus TACE Versus Placebo Plus TACE



Trials	Design	Countries or Regions	Patient Status	Intervention vs. Control	Evaluation Criteria	Remarks
Cheng et al ³⁰ (Asia-Pacific)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	China, South Korea	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n=150) vs. placebo (n=76)	RECIST 1.0	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Ji et al ³²	Randomized, controlled, open label, intention-to-treat	China	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh B, C ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n=95) vs. Best supportive care (n=94)	RECIST 1.1	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Llovet et al ⁷ (SHARP)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Americas, Australasia, Europe	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n=299) vs. placebo (n=303)	RECIST 1.0	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Rimassa et al ³⁷	Phase II, randomized, controlled, open label	Italy	BCLC stage C HCC with PD after sorafenib 400 mg po bid as a first-line therapy Child-Pugh A, B	Sorafenib (600 mg po bid) +best supportive care (n=49) vs. best supportive care (n=52)	RECIST 1.0	More patients with BCLC stage C and Child-Pugh class B were included in the control arm
Bruix et al ²⁹ (STORM)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Americas, Asia-Pacific, Europe	BCLC stage A HCC with CR 6-12 wk after curative resection/PEI/RFA with an intermediate or high recurrence risk Child-Pugh A, B ECOG PS=0	Sorafenib (n=556) vs. placebo (n=558)	RECIST	Sorafenib was initiated 6-12 wk after curative treatments
Kudo et al ³³	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Japan, South Korea	BCLC stage B HCC with PR or CR 1-3 mo after curative TACE Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n=229) vs. placebo+TACE (n=229)	Kanzo criteria	Sorafenib was initiated 1-3 mo after curative TACE PR was defined by the Kanzo criteria from Japan as ≥25% tumor necrosis and/or shrinkage
Sansonno et al ³⁸	Randomized, controlled, double-blind	Italy	BCLC stage B HCC with a CR 30 d after curative TACE Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic therapy	Sorafenib+TACE (n=31) vs. placebo+TACE (n=31)	Not reported	Sorafenib was initiated 30 d after curative TACE
Hoffmann et al ³¹ (HeiLivCa)	Phase III, randomized, controlled, double-blind	Germany	HCC meeting the Milan Criteria before liver transplantation No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n=24) vs. placebo+TACE (n=26)	mRECIST	Sorafenib was discontinued 3 d before and continued 3 d after each TACE treatment TACE was performed every 4 wk
Lee et al ³⁴	Post hoc analysis, randomized, controlled	Taiwan	BCLC stage A, B HCC Child-Pugh A, B ECOG PS=0-1 No previous locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n=36) vs. TACE (n=36)	mRECIST	Sorafenib was initiated on day 4 and the first TACE was performed on day 1 TACE was repeated when HCC was viable every 4-8 wk
Lencioni et al ³⁵ (SPACE)	Phase II, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Asia-Pacific, Europe, North America	BCLC stage B HCC Child-Pugh A ECOG PS=0 No previous systemic, surgical or locoregional therapy	Sorafenib+DEB-TACE (n=154) vs. placebo +DEB-TACE (n=153)	mRECIST	Sorafenib was initiated on day 1 and the first TACE treatment was performed 3-7 d later Subsequent TACE treatments were performed on day 1 of cycles 3, 7, and 13 and every 6 cycles thereafter
Meyer et al ³⁶ (TACE 2)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	UK	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+DEB-TACE (n=157) vs. placebo +DEB-TACE (n=156)	RECIST 1.1, mRECIST	Sorafenib was initiated within 24 h of randomization and TACE was performed 2-5 wk after randomization TACE was repeated when HCC was viable at week 10, 22 and every 3 mo thereafter

BCLC indicates The Barcelona Clinic Liver Cancer; bid, twice daily; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HCC, Hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified RECIST; PD, progressive disease; PEI, percutaneous ethanol injection; po, taken orally; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1. Risk of bias summary of the included RCTs. '+' indicates low risk, '-' indicates high risk, '?' indicates unclear risk

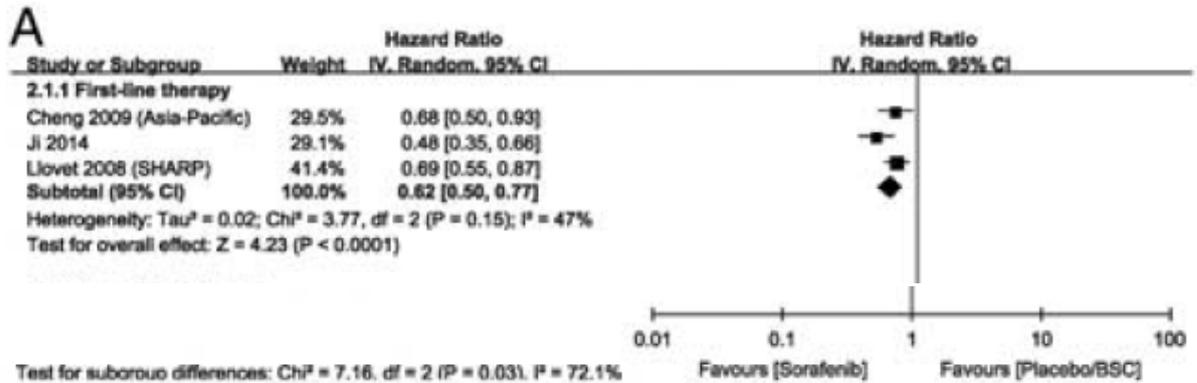
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bruix 2015 (STORM)	+	+	+	+	+	+	+
Cheng 2009 (Asia-Pacific)	+	+	+	+	+	+	+
Hoffmann 2015 (HeiLivCa)	+	+	+	+	+	+	+
Ji 2014	?	?	?	?	?	?	?
Kudo 2011	?	?	?	?	?	?	?
Lee 2017	?	?	?	?	?	?	?
Lencioni 2016 (SPACE)	+	+	+	+	+	+	+
Llovet 2008 (SHARP)	+	+	+	+	+	+	+
Meyer 2017 (TACE 2)	+	+	+	+	+	+	+
Rimassa 2013	?	?	?	?	?	?	?
Sansonno 2012	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

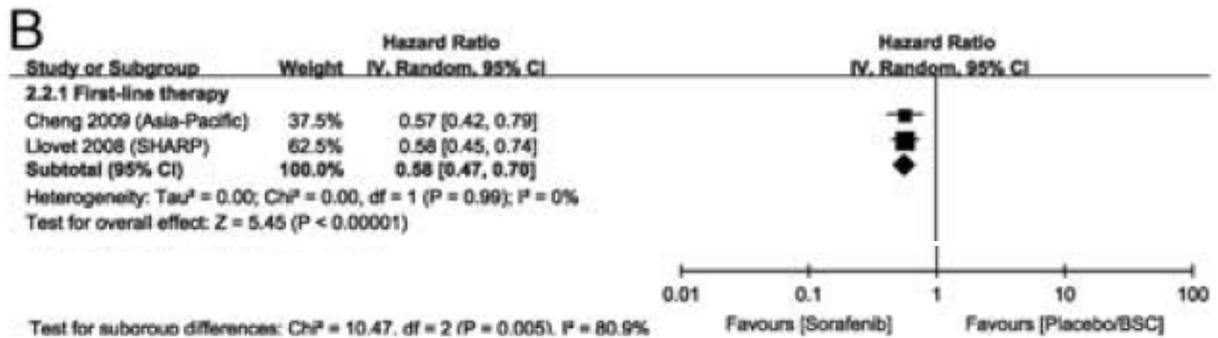
Darstellung beschränkt auf:

„Sorafenib Versus Placebo or BSC as first-line therapy for unresectable HCC“ (3 studies)

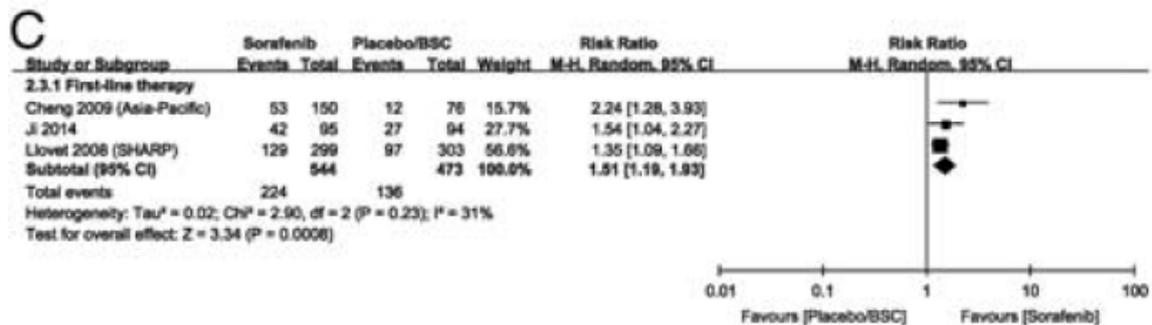
OS



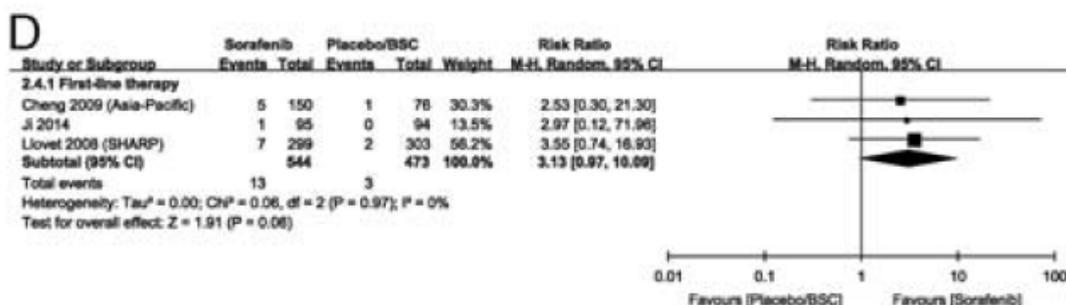
Time to progression



Disease control rate



Objective response rate



AE

(nur deskriptive Ergebnispräsentation)

TABLE 2. Overall Incidence of Adverse Events

Adverse Events	Sorafenib Supplementary to			
	Placebo/BSC (n = 1143, %)		TACE (n = 603, %)	
	All	Grades 3-5	All	Grades 3-5
Hand-foot skin reaction	50.4	17.6	54.4	18.7
Diarrhea	39.3	7.3	26.9	5.1
Alopecia	23.4	0.0	19.4	0.2
Rash/Desquamation	20.6	2.4	34.2	6.8
Fatigue	18.7	3.1	35.5	7.6
Hypertension	17.0	3.8	18.2	6.3
Nausea/vomiting	12.5	0.8	21.6	4.0
Weight loss	10.8	1.7	18.1	1.0
Abdominal pain	8.7	1.4	15.4	3.3
Anorexia	6.7	0.3	0.5	0.2
Pruritus	6.1	0.3	1.8	0.0
Voice change	5.2	0.1	7.8	0.5
Constipation	4.6	0.2	18.6	0.3
Thrombocytopaenia	4.6	1.4	14.8	5.0
Bleeding	2.4	0.3	15.6	11.4

BSC indicates best supportive care; TACE, transarterial chemoembolization.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Sorafenib was effective as a first-line therapy for unresectable HCC, but it was ineffective as a second-line or adjuvant therapy. Sorafenib did not increase the efficacy of TACE.

3.3 Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2021 [1,2].

Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome, Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 2.0

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiokarzinoms (CCA) und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierten hepatobiliäre Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden.

Methodik.

Grundlage der Leitlinie

Update der Leitlinie von 2013.

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die Gültigkeitsdauer wird auf drei Jahre geschätzt. Eine jährliche Aktualisierung der Leitlinie wird angestrebt.

Recherche/Suchzeitraum:

Externe Literaturrecherche

Suchzeitraum HCC: 01.04.2011 - 31.12.2018

Die Suche wurde in PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt. Ergänzende Handsuchen wurden in den Datenbanken PubMed/MEDLINE Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt

LoE

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Howick, J., et al., The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, 2011. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

3.5 Systemtherapie

3.5.1. Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase-III-Studien für die Systemtherapie des HCC

3.74.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence 1-2	Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für <ul style="list-style-type: none"> i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib; iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml. 	
	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Cheng 2009 [345], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347], Bruix 2017 [348], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

344 Finn, R.S., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med, 2020. 382(20): p. 1894-1905.

345. Cheng, A.L., et al., Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol, 2009. 10(1): p. 25-34.

346. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008. 359(4): p. 378-90.

347. Kudo, M., et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018. 391(10126): p. 1163-1173.
348. Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017. 389(10064): p. 56-66.
349. Abou-Alfa, G.K., et al., Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379(1): p. 54-63.
350. Zhu, A.X., et al., Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(2): p. 282-296.

3.5.2. Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

3.75.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347]	
	starker Konsens	

Die Kombinationstherapie A+B wurde im Vergleich zu Sorafenib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HCC ohne vorherige Systemtherapie getestet. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Child-Pugh A und ECOG PS 0 – 1. Besondere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren u. a. eine Ösophagogastroduodenoskopie innerhalb 6 Monate vor Behandlungsbeginn zum Ausschluss bzw. zur Behandlung blutungsgefährdeter Varizen, keine Proteinurie > 1g/24 h, keine arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck > 150 und/oder diastolischem Blutdruck > 100 mmHg und keine Koinfektion mit Hepatitis B und C. Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes Gesamtüberleben und PFS, zeigten einen Vorteil für A+B: (i) das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der Analyse im A+B Arm noch nicht erreicht gegenüber 13,2 Monate mit Sorafenib (HR: 0,58 [95% CI: 0,42; 0,79], $p < 0,001$); (ii) das PFS lag für A+B bei 6,8 Monaten vs. 4,3 Monaten mit Sorafenib (HR: 0,59 [95% CI: 0,47; 0,76], $p < 0,001$).

Die Ansprechrate für A+B nach RECIST 1.1 lag bei 27,3% (95% CI: 22,5; 32,5) und für Sorafenib bei 11,9% (95% CI: 7,4; 18,0). Eine Komplettremission zeigte sich bei 5,5% der Patienten mit A+B, bei Sorafenib wurde kein entsprechendes Ereignis nachgewiesen. Hauptnebenwirkungen mit Grad 3/4 Toxizität bei A+B waren arterielle Hypertonie, Erhöhung von Transaminasen oder Proteinurie. Mehr Patienten beendeten die Therapie von A+B aufgrund von Nebenwirkungen als bei Sorafenib (38% vs. 31%) bei allerdings erheblich längerer Behandlungsdauer im Median von 7,4 Monaten mit A+B gegenüber 2,8 Monaten bei Sorafenib.

Für die Messung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung („Time to Deterioration“, TTD) zugunsten von A+B in Bezug auf die Lebensqualität von 11,2 vs. 3,6 Monaten (HR: 0,63 [95% CI: 0,46; 0,85]), die physische Funktion von 13,1 vs. 4,9 Monaten (HR: 0,53 [95% CI: 0,39; 0,73] und der Rollenfunktion von 9,1 Monaten vs. 3,6 Monaten (HR: 0,62 [95% CI: 0,46; 0,84]).

Sorafenib führte in der 2008 berichteten Zulassungsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, ECOG 0 – 2, Albumin $\geq 2,8$ g/dl, Gesamtbilirubin ≤ 3 mg/dl zu einem Gesamtüberleben von 10,7 Monaten gegenüber 7,9 Monaten mit Placebo [351]. Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug 44% mit Sorafenib gegenüber 33% mit Placebo, der Zeitpunkt bis zur radiologischen Progression verlängerte sich unter

Sorafenib von 2,8 auf 5,5 Monate. In einer vergleichbaren Phase-III-Studie aus dem asiatischpazifischen Raum konnte ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben mit 6,5 Monaten gegenüber 4,2 Monaten mit Placebo erreicht werden [345]. Für Sorafenib liegen weitere Daten als Kontrollarm aus 5 Phase-III-Studien vor. In allen diesen zusätzlichen Studien fand allerdings eine Beschränkung auf Patienten mit ECOG Stadium 0 – 1 statt. Das mediane Gesamtüberleben bei 4 Studien, die keinen Vorteil gegenüber Sorafenib zeigen konnten und weitgehend vergleichbare Einschlusskriterien aufwiesen, lag für Sorafenib konsistent zwischen 9,1 und 10,2 Monaten [353-356].

Die „Nicht-Unterlegenheit“ von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib wurde für ECOG 0- 1, Tumorbefall der Leber \leq 50%, Albumin \geq 2,8 g/dl, Gesamtbilirubin \leq 3 mg/dl und fehlender Invasion des DHC oder des Pfortaderhauptstammes 2018 berichtet [347]. Hierbei zeigte sich ein Gesamtüberleben für Lenvatinib von 13,6 Monaten und von Sorafenib in diesem Patientenkollektiv von 12,3 Monaten. Überraschend war dabei für Lenvatinib ein statistisch längeres progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,4 Monaten gegenüber 3,7 Monaten bei Sorafenib und ein objektives Ansprechen bei 40,6% nach mRECIST und 18,8% nach RECIST 1.1 bei Lenvatinib gegenüber 12,4% nach mRECIST und 6,5% nach RECIST 1.1 bei Sorafenib. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend für eine bessere Wirkung von Lenvatinib in Bezug auf das PFS bei alkoholisch oder HBV bedingter Leberzirrhose im Vergleich zu Hepatitis C bzw. in Bezug auf das Gesamtüberleben eine etwas bessere Wirkung bei Patienten mit einem AFP-Wert von \geq 200 ng/ml im Vergleich zu $<$ 200 ng/ml.

344 Finn, R.S., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 382(20): p. 1894-1905.

346. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.

347. Kudo, M., et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018. 391(10126): p. 1163-1173.

351. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.

353. Cainap, C., et al., Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33(2): p. 172-9.

354. Johnson, P.J., et al., Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISKFL study. *J Clin Oncol*, 2013. 31(28): p. 3517-24.

355. Zhu, A.X., et al., SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2015. 33(6): p. 559-66.

356. Cheng, A.L., et al., Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(32): p. 4067-75.

3.5.3. Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC

3.76.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.	
	starker Konsens	

3.77.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.	
	Konsens	

Bisher liegen keine Daten über die Therapiesequenz nach Versagen der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab vor. Bei fehlenden Daten zu dieser Frage wird davon ausgegangen, dass alle bisher etablierten Therapien eingesetzt werden können.

3.78.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Bruix 2017 [357], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

3.79.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Regorafenib in der Phase-III-Studie RESORCE waren u. a. dokumentierter Progress unter einer Vortherapie mit Sorafenib, ECOG 0 - 1, kein Behandlungsabbruch von Sorafenib aufgrund von Toxizität und Toleranz von Sorafenib in einer Dosierung von ≥ 400 mg täglich über mindestens 20 von 28 Tagen vor der Tumorprogression [348]. In diesem selektionierten Kollektiv erreichte Regorafenib ein medianes Gesamtüberleben von 10,6 Monaten gegenüber 7,8 Monaten mit Placebo. Der mediane Zeitraum bis zur Progression lag bei 3,2 Monaten mit Regorafenib gegenüber 1,5 Monaten mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich u. a. ein Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib für Patienten mit extrahepatischem Tumorbefall im Vergleich zu einer Begrenzung des

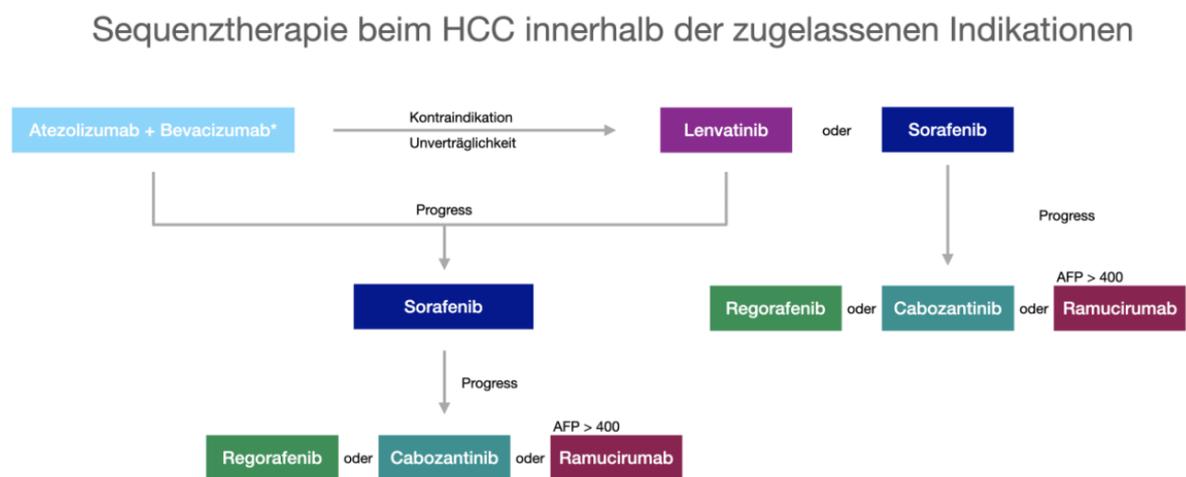
Tumors auf die Leber, für Patienten ohne Hepatitis C oder für Patienten ohne Alkoholanamnese als Ursache der Lebererkrankung. Ein objektives Ansprechen nach mRECIST zeigte sich bei 11 % und nach RECIST 1.1 bei 7% im Regorafenib-Arm gegenüber 4% (mRECIST) und 3% (RECIST 1.1) unter Placebo.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Cabozantinib in der Phase-III-Studie „CELESTIAL“ waren u. a. Vorbehandlung mit Sorafenib, Progression unter einer medikamentösen Vortherapie, Gabe von Cabozantinib als Zweit- oder Drittlinientherapie, ECOG 0 - 1, Bilirubin \leq 2 mg/dl und Serumalbumin \geq 2,8 g/dl [349]. Die Behandlung mit Cabozantinib führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 10,2 Monaten gegenüber 8,0 Monaten mit Placebo. Das PFS war mit 5,2 Monaten deutlich verlängert im Vergleich zu Placebo mit 1,9 Monaten und die objektive Ansprechrates nach RECIST 1.1 betrug 4 % im Cabozantinib-Arm gegenüber 0,4 % unter Placebo. Die Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten war für Cabozantinib 46% bzw. 18% und für Placebo 34% bzw. 13 %. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben unter Cabozantinib für Patienten mit AFP-Wert \geq 400 ng/ml, extrahepatischem Tumorbefall, Vorliegen einer HBV Infektion oder fehlender Infektion mit HBV oder HCV, sowie für lediglich eine im Vergleich zu zwei medikamentösen Vortherapien. Die mediane Dosis von Cabozantinib lag in der CELESTIAL-Studie bei 35,8 mg im Vergleich zu 58,9 mg bei Placebo (die Zieldosis der Studie lag bei 60 mg), so dass im klinischen Alltag eine Dosisreduktion im Vergleich zu den in der Zulassung empfohlenen 60 mg pro Tag die Regel sein dürfte.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Ramucirumab in der REACH 2 Studie waren u. a. Vorbehandlung mit Sorafenib, ECOG 0 – 1 und ein AFP-Wert von \geq 400 ng/ml [352]. Patienten wurden bei klinisch bedeutsamem Aszites, mit regelmäßigen Punktionen in der Vorgeschichte, nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben im Ramucirumab-Arm betrug 8,5 Monate gegenüber 7,3 Monate mit Placebo. Der Zeitraum bis zur radiologischen Progression betrug 3,0 Monate mit Ramucirumab gegenüber 1,6 Monate mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zur besseren Wirkung mit Ramucirumab in der Patientengruppe \geq 65 Jahre, für Patienten mit extrahepatischen Metastasen und fehlender makrovaskulärer Infiltration. In einer gepoolten Analyse der REACH 2-Studie mit Patienten aus der REACH I-Studie, die ein AFP-Wert \geq 400 ng/ml vor Therapiebeginn aufwiesen, zeigte sich ein etwas deutlicherer Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten von Ramucirumab mit 8,1 Monaten gegenüber 5 Monaten [352].

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine bestimmte Therapieempfehlung nach Progress unter Lenvatinib vor, prinzipiell kommen alle Substanzen in Frage, welche in einer Phase-III-Studie als wirksam getestet wurden. Nach dem aktuellen Status der Zulassungen in Deutschland ist eine Behandlung mit Sorafenib nach Lenvatinib als „inlabel“ Therapie anzusehen, die weiteren zugelassenen Substanzen Cabozantinib, Ramucirumab und Regorafenib sind laut Zulassungstext nach einer Behandlung mit Sorafenib indiziert.

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



* Nach Leitlinie empfohlene Erstlinientherapie

349. Abou-Alfa, G.K., et al., Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379(1): p. 54-63.
350. Zhu, A.X., et al., Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(2): p. 282-296.
352. Zhu, A.X., et al., Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019. 20(2): p. 282-296.
357. Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10064): p. 56-66.

3.81.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Für einzelne Immuntherapienaive HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann entweder eine Immun-Monotherapie mit den anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab oder eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab angeboten werden.	
	Konsens	

Die beiden PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind aufgrund einarmiger Studien in den USA für die Behandlung des HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen worden. In Europa liegt bisher keine Zulassung für diese Checkpoint- Inhibitoren vor. Grundlage für die Zulassung für Nivolumab war die CheckMate 040- Studie mit 262 Patienten [359], in der 20% der Patienten entweder eine komplette (CR) oder partielle (PR) Remission, 45% eine stabile Erkrankung (SD) und 32% eine Tumorprogression (PD) als sog. „Best Response“ erreicht haben. Die mediane Dauer des Tumoransprechens lag bei 17 Monaten, was darauf hindeutet, dass einige Patienten erheblich von der Therapie profitieren. Klinische Charakteristika oder Biomarker, die ein Therapieansprechen vorhersagen könnten, sind bisher nicht bekannt. Vergleichbare Daten konnten für Pembrolizumab in der Keynote 224-Studie gezeigt werden [360] mit CR oder PR bei 17%, SD bei 44% und PD bei 33% der Patienten. In der Zwischenzeit sind randomisierte Phase-III-Daten in der Erstlinie für Nivolumab vs. Sorafenib (CheckMate 459; Yau et al., ESMO 2019) und in der Zweitlinie Pembrolizumab vs. Placebo [361] (Keynote 240) vorgestellt worden, ohne dass in diesen Studien ein signifikanter Vorteil für die Immuntherapie gezeigt werden konnte. Faktoren, die für ein negatives Studienergebnis beigetragen haben dürften, sind u.a. die Tatsache, dass nur eine Subgruppe von Patienten von der Therapie deutlich profitiert, Postprogressions-Therapien im Kontrollarm (u.a. Nivolumab oder Pembrolizumab) sowie fehlende Biomarker für die Therapiestratifizierung.

Die für das HCC hohe Rate an objektivem Therapieansprechen und die in den Studien berichtete mediane Dauer des Therapieansprechens zwischen 14 und 23 Monaten sprechen dafür, dass einzelne Patienten mit HCC deutlich von einer Therapie mit PD1- Hemmung profitieren können. Eine Therapie für Patienten mit ausreichendem ECOG-Status und guter Leberfunktion kommt daher im Einzelfall insbesondere bei Unverträglichkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder fehlenden anderen Therapieoptionen in Frage.

359. El-Khoueiry, A.B., et al., Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*, 2017. 389(10088): p. 2492-2502.
361. Finn, R.S., et al., Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2020. 38(3): p. 193-202.

Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

3.82.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Marrero 2016 [362], Ganten 2017 [363], Leal 2018 [364], Pressiani 2013 [365], Ogasawara 2015 [366]	
	Konsens	

3.83.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.	
	Konsens	

3.84.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
EK	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.	
	starker Konsens	

3.5.5. Kombination oder Vergleich von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

3.85.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2021
Level of Evidence 2	Für HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A oder B mit 7 Punkten und BCLC C mit überwiegendem Leberbefall zeigt eine TARE keine Überlegenheit zu Sorafenib. Ein Vergleich zwischen TARE und anderen medikamentösen Therapien außer Sorafenib liegt bisher nicht vor.	
	Primärrecherche: Vilgrain 2017 [368], Abdel-Rahman 2020 [287]	
	Konsens	

In beiden Studien, SARAH und SIRveNIB zeigte der Sorafenib-Arm ein deutlich schlechteres Überleben als in den beiden aktuellsten Phase-III-Studien zur Systemtherapie. Ein Cochrane Review von Anfang 2020 [371] fasst die Datenlage zu diesem Zeitpunkt so zusammen, dass die bisherigen Vergleiche von Radioembolisation mit oder ohne Sorafenib zu Sorafenib als Systemtherapie unzureichend sind und für eine Klärung dieser Frage dringend weitere Studien benötigt werden.

362. Marrero, J.A., et al., Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child- Pugh subgroups: The GIDEON study. J Hepatol, 2016. 65(6): p. 1140-1147.

363. Ganten, T.M., et al., Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res*, 2017. 23(19): p. 5720-5728.
364. Leal, C.R.G., et al., Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Invest New Drugs*, 2018. 36(5): p. 911-918.
365. Pressiani, T., et al., Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol*, 2013. 24(2): p. 406- 411.
366. Ogasawara, S., et al., Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Invest New Drugs*, 2015. 33(3): p. 729-39.
368. Vilgrain, V., et al., Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): p. 1624-1636.
371. Abdel-Rahman, O. and Z. Elsayed, Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1: p. CD011313.
287. Abdel-Rahman, O. and Z. Elsayed, Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1(1): p. Cd011313

Gordon JD et al., 2020 [5]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline incorporates the evidence for systemic therapy options for patients with advanced HCC to provide recommendations to clinicians who are treating patients within the target population.

Guideline Questions

This clinical practice guideline addresses the following clinical question: What are the preferred systemic treatment options for first-line and subsequent systemic therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed from January 1, 2007 to May 15, 2020.

LoE

- Certainty of the evidence (ie, evidence quality) for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) quality assessment and recommendations development process.²¹ To facilitate the quality assessment ratings, MAGICApp guideline development software was used; within this framework, outcomes

from RCTs are rated high quality and can subsequently be downgraded as factors that affect quality (ie, certainty) are identified.²²

21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (eds): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ed 2). Chichester, UK, Wiley, 2019.

22. Brożek JL, Akl EA, Compalati E, et al: Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 66:588-595, 2011.

GoR

- The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Empfehlungen

What are the preferred treatment options for first-line and subsequent line systemic therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma?

First-Line Therapy

Recommendation 1.1.

Atezolizumab-bevacizumab (atezo + bev) may be offered as first-line treatment for most patients with advanced HCC, Child-Pugh class A, ECOG PS 0-1, and following management of esophageal varices, when present, according to institutional guidelines (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate to high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statements:

- Recommendation 1.1 is based on results from the IMBrave150 phase III RCT, which compared atezo + bev to sorafenib (HR for OS, 0.58; 95% CI, 0.42 to 0.79; P = .0006) in Child-Pugh class A patients. Caution should be exercised when applying these results to patients with more advanced liver disease who have a greater likelihood of portal hypertension because of the risk of bleeding complications associated with bevacizumab. [Hinweis: In der LL fehlt an dieser Stelle der Verweis auf Referenz 12]
- Due to risk of bleeding, patients in this trial were required to have undergone esophagogastroduodenoscopy (EGD) within 6 months of trial initiation and to have received treatment of esophageal varices when necessary.¹⁴ The Expert Panel recognizes that some patients may have been evaluated for varices outside the 6-month window, are receiving treatment (eg, adequately dosed nonselective β -blockers), and/or are deemed to be low risk for variceal bleed by a hepatology specialist. In these patients, the decision to forgo an EGD prior to initiation of therapy with atezo + bev may be carefully considered.
- In an exploratory subgroup analysis, IMBrave150 study authors found that overall survival was not significantly different between treatment and control groups in the subgroup of patients who tested positive for treatment-emergent ADAs at 6 months (HR, 0.93; 95% CI, 0.57 to 1.53). The HR in the ADA-negative subgroup to sorafenib was 0.39 (95% CI, 0.26 to 0.60).²⁹

- Patients who had a myocardial infarction or stroke within the previous 3 months, a history of autoimmune disease, were on therapeutic anticoagulation, or had coinfection with HBV and HCV were also excluded from the IMbrave150 RCT.

12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894-1905, 2020

14. El-Khoueiry A: Atezolizumab and bevacizumab combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 16:145-148, 2020

29. US Food and Drug Administration: Highlights of prescribing information, 2020

Recommendation 1.2.

Where there are contraindications to atezolizumab and/or bevacizumab, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) sorafenib or lenvatinib may be offered as first-line treatment of patients with advanced HCC, Child-Pugh class A, and ECOG PS 0-1 (Type of recommendation: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statements:

- Treatment with recommended TKIs may be less effective for patients with more advanced liver cirrhosis. Careful patient selection is recommended.
- The choice of treatment with lenvatinib or sorafenib should be made through a discussion involving the physician and patient (and caregiver, where applicable) and should include factors such as medical history, viral etiology of liver disease, toxicities associated with treatment, cost, goals of treatment, patient preference, and expected treatment benefit. Factors affecting this choice, including response rates, are discussed further in the Clinical Interpretation.
- Several meta-analyses of RCTs have shown sorafenib to be more beneficial in patients with HCV, especially as compared with patients with HBV.¹⁵⁻¹⁷ In the REFLECT trial, there was a trend toward improvements across endpoints for lenvatinib over sorafenib in the HBV subgroup, though it was not significant.¹⁸
- Patients with a high tumor burden, > 50% liver involvement, or those with main portal vein invasion were excluded from the REFLECT trial of sorafenib versus lenvatinib.¹⁹

15. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al: Impact of viral status on survival in patients receiving sorafenib for advanced hepatocellular cancer: A meta-analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 35:622-628, 2017.

16. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, et al: Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 67:999-1008, 2017 [Erratum: *J Hepatol* 69:990-991, 2018].

17. Park J, Cho J, Lim JH, et al: Relative efficacy of systemic treatments for patients with advanced hepatocellular carcinoma according to viral status: A systematic review and network meta-analysis. *Target Oncol* 14:395-403, 2019.

18. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163-1173, 2018.

19. Sangro B: State of the art management of advanced hepatocellular carcinoma. Presented at ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 23-25, 2020.

Clinical interpretation

The combination of atezo + bev is recommended as first-line therapy based on the results of the IMbrave150 trial (Recommendation 1.1). Sorafenib and lenvatinib are recommended where there are contraindications to atezo + bev (Recommendation 1.2). The following points may be considered when selecting from the options presented in Recommendation 1.2:

- In an RCT, overall survival was found to be noninferior with lenvatinib compared with sorafenib; however, overall response and PFS were significantly improved with lenvatinib.

- The adverse events profiles are similar, and there is a relatively high risk of specific adverse events with these two TKI treatment options. There is a higher rate of hypertension with lenvatinib and more HFSR with sorafenib.¹⁸
- Overall, sorafenib has a low response rate but improves time to radiographic progression and lengthens disease stability.¹⁴
- Patients treated with lenvatinib reported quality-of-life scores that indicated a delay in deterioration compared with sorafenib.

14. El-Khoueiry A: Atezolizumab and bevacizumab combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 16:145-148, 2020.

18. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163-1173, 2018.

TABLE 2. Patients With Intermediate (17% BCLC B) or Advanced (83% BCLC C) HCC (Lovet et al)²⁵

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Sorafenib (intervention)		
Overall survival (primary outcome)	HR, 0.69 (95% CI, 0.55 to 0.87)	330 deaths per 1,000	241 deaths per 1,000	Moderate (1)	Median overall survival 10.7 v 7.9 months, $P < .001$ Sorafenib probably improves overall survival (primary outcome) compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study; follow-up, 1 year	Difference: 89 fewer per 1,000 (95% CI, 132 fewer to 36 fewer)			
Time to radiologic progression (RECIST)	HR, 0.58 (95% CI, 0.46 to 0.74)	795 progressions per 1,000	601 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib probably improves time to radiologic progression compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study; follow-up, 4 months	Difference: 194 fewer per 1,000 (95% CI, 277 fewer to 105 fewer)			
Time to symptomatic progression (coprimary outcome)	HR, 1.08 (95% CI, 0.89 to 1.31)	518 progressions per 1,000	545 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib may have little or no effect on symptomatic time to progression compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study; follow-up, 4 months	Difference: 27 more per 1,000 (95% CI, 44 fewer to 98 more)			
Disease control rate	RR, 1.35 (95% CI, 1.09 to 1.66)	320 per 1,000	432 per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably improves disease control rate compared with placebo
	Based on data from 602 patients in one study	Difference: 112 more per 1,000 (95% CI, 29 more to 211 more)			
Treatment-related adverse events	RR, 1.54 (95% CI, 1.36 to 1.74)	520 per 1,000	801 per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably worsens treatment-related adverse events compared with placebo (Table 4)
	Based on data from 599 patients in one study	Difference: 281 more per 1,000 (95% CI, 187 more to 385 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) inconsistent findings for symptomatic and radiologic time to progression. Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

TABLE 3. Patients With Advanced (95% BCLC C) HCC (Cheng et al)¹⁰

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Sorafenib (intervention)		
Overall survival	HR, 0.68 (95% CI, 0.5 to 0.93)	633 deaths per 1,000	494 deaths per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably improves overall survival compared with placebo
	Based on data from 226 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 139 fewer per 1,000 (95% CI, 239 fewer to 27 fewer)			
Time to radiologic progression (RECIST)	HR, 0.57 (95% CI, 0.42 to 0.79)	895 progressions per 1,000	723 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib probably improves time to radiologic progression compared with placebo
	Based on data from 226 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 172 fewer per 1,000 (95% CI, 283 fewer to 64 fewer)			
Time to symptomatic progression	HR, 0.9 (95% CI, 0.67 to 1.22)	789 progressions per 1,000	753 progressions per 1,000	Low (1, 2)	Sorafenib may have little or no effect on symptomatic time to progression compared with placebo
	Based on data from 226 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 36 fewer per 1,000 (95% CI, 142 fewer to 61 more)			
Adverse events	RR, 2.11 (95% CI, 1.58 to 2.84)	387 events per 1,000	817 events per 1,000	Moderate (1)	Sorafenib probably worsens adverse events compared with placebo (Table 4)
	Based on data from 224 patients in one study	Difference: 430 more per 1,000 (95% CI, 224 fewer to 712 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) inconsistent findings for time to radiologic and symptomatic progression. Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

TABLE 4. Grade 3/4 Adverse Events Experienced by $\geq 5\%$ of Patients in Either Arm of Phase III Trials of First-Line Therapy for Advanced HCC

Comparison	HFSR	Diarrhea	Hyper- bilirubinemia	Hypertension	AST Increase	Hypo- phosphatemia	Alopecia	Proteinuria	Dysphonia	Hypo- thyroidism
Sorafenib v placebo ²⁵	8 v < 1	8 v 2				11 v 2				
Sorafenib v placebo ¹⁰	11 v 0	6 v 0								
Lenvatinib v sorafenib ¹⁸	Grade 3 or 4: 3 v 11	Any grade: 39 v 46		Grade 3 or 4: 23 v 14			Any grade: 3 v 25	Grade 3 or 4: 6 v 2	Any grade: 24 v 12	Any grade: 16 v 2
Atezo + bev v sorafenib ¹²	0 v 8	2 v 5	2 v 6	15 v 12	7 v 5					

NOTE. Data presented as %.

Abbreviations: atezo + bev, atezolizumab + bevacizumab; HFSR: hand-foot skin reaction.

TABLE 5. Patients With Intermediate (21% BCLC B) or Advanced (79% BCLC C) Unresectable HCC (Kudo et al)¹⁸

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Sorafenib (comparator)	Lenvatinib (intervention)		
Overall survival (noninferiority primary endpoint)	HR, 0.92 (95% CI, 0.79 to 1.06)	731 deaths per 1,000	701 deaths per 1,000	Moderate (1)	Lenvatinib probably has little or no effect on overall survival compared with sorafenib
	Based on data from 954 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 30 fewer per 1,000 (95% CI, 85 fewer to 20 more)			
Progression-free survival	HR, 0.64 (95% CI, 0.55 to 0.76)	197 progressions/deaths per 1,000	131 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Lenvatinib improves progression-free survival compared with sorafenib
	Based on data from 954 patients in one study; follow-up 6 months	Difference: 66 fewer per 1,000 (95% CI, 83 fewer to 43 fewer)			
Objective response rate (mRECIST, independent review)	OR, 5.01 (95% CI, 3.59 to 7.01)	124 responses per 1,000	415 responses per 1,000	High (1, 2, 3)	Of 194 responses in the lenvatinib group, 10 were complete, 184 partial; of 59 responses in the sorafenib group, 4 were complete and 55 partial
	Based on data from 954 patients in one study; follow-up, duration of study	Difference: 291 more per 1,000 (95% CI, 213 more to 374 more)			
Treatment discontinuation due to adverse events	RR, 1.46 (95% CI, 1.01 to 2.1)	73 discontinuation per 1,000	107 discontinuation per 1,000	Moderate (1, 2)	Lenvatinib has more treatment discontinuations due to adverse events compared with sorafenib ^a
	Based on data from 951 patients in one study; follow-up, duration of study (median follow-up 27.7 in lenvatinib group and 27.2 in sorafenib group)	Difference: 34 more per 1,000 (95% CI, 1 more to 80 more)			
Grade ≥ 3 treatment-related adverse events	OR, 1.38 (95% CI, 1.07 to 1.79)	486 per 1,000	671 per 1,000	Moderate (1, 2)	Lenvatinib may worsen grade ≥ 3 treatment-related adverse events compared with sorafenib ^a (Table 4)
	Based on data from 951 patients in one study	Difference: 185 more per 1,000 (95% CI, 34 more to 384 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) study participants and personnel not blinded to study allocation. (3) Upgrade: large magnitude of effect.

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HR, hazard ratio; mRECIST, modified RECIST; OR, odds ratio; RR, relative risk.

^aThe median duration of lenvatinib treatment was 1.5 times longer than that of sorafenib treatment, which may have contributed to the higher rate of adverse events in the former group.

TABLE 6. Patients With Early (3% BCLC A), Intermediate (15% BCLC B) or Advanced (82% BCLC C) Unresectable HCC (Finn et al, 2020)²²

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Sorafenib (comparator)	Atezo + Bev (intervention)		
Overall survival	HR, 0.58 (95% CI, 0.42 to 0.79)	278 deaths per 1,000	172 deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Atezo + bev improves overall survival compared with sorafenib
	Based on data from 501 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 106 fewer per 1,000 (95% CI, 150 fewer to 51 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.59 (95% CI, 0.47 to 0.76)	628 progressions/deaths per 1,000	442 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Atezo + bev improves progression-free survival compared with sorafenib
	Based on data from 501 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 186 fewer per 1,000 (95% CI, 256 fewer to 100 fewer)			
Objective response rate (independently assessed RECIST 1.1)	RR, 2.28 (95% CI, 1.45 to 3.61)	119 responses per 1,000	251 responses per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably improves objective response rate compared with sorafenib
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 132 more per 1,000 (95% CI, 49 more to 248 more)			
Objective response rate (independently assessed HCC mRECIST 1.1)	HR, 2.5 (95% CI, 1.63 to 3.83)	133 responses per 1,000	300 responses per 1,000	Moderate (1, 2)	Complete response: atezo + bev: 18 (5.5%) v sorafenib: 0; partial response: atezo + bev: 71 (22%) v sorafenib: 19 (12%) Atezo + bev probably improves objective response rate compared with sorafenib
	Based on data from 483 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 167 more per 1,000 (95% CI, 75 more to 288 more)			
Disease control rate (complete response, partial response and stable disease)	RR, 1.33 (95% CI, 1.14 to 1.55)	553 disease controlled per 1,000	657 disease controlled per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably improves disease control rate compared with sorafenib
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 104 more per 1,000 (95% CI, 48 more to 160 more)			
Grade 3-4 adverse events	RR, 1.03 (95% CI, 0.86 to 1.22)	551 events per 1,000	568 events per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably has little or no effect on rate of grade 3-4 adverse events compared with sorafenib (Table 4)
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 17 more per 1,000 (95% CI, 77 fewer to 121 more)			
Grade 5 adverse events	RR, 0.79 (95% CI, 0.35 to 1.77)	58 events per 1,000	46 events per 1,000	Moderate (1, 2)	Atezo + bev probably has little or no effect on rate of grade 5 adverse events compared with sorafenib
	Based on data from 485 patients in one study; median follow-up, 8.6 months	Difference: 12 fewer per 1,000 (95% CI, 38 fewer to 45 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) study participants and personnel not blinded to study allocation (open-label design). Upgrade: (3) large magnitude of effect.

Abbreviations: atezo + bev, atezolizumab + bevacizumab; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; mRECIST, modified RECIST; RR, relative risk.

10. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34, 2009

12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894-1905, 2020

18. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163-1173, 2018

25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008

Second-Line Therapy

Recommendation 2.1. Following first-line treatment with atezo 1 bev, second-line therapy with a TKI (ie, sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, or regorafenib) may be recommended (Type: informal consensus, benefits may outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Qualifying statement:

- No data have been published on therapy options after first-line treatment with atezo 1 bev. It is the opinion of the Expert Panel that a TKI, preferably sorafenib or lenvatinib, may be offered. Cabozantinib or regorafenib are also reasonable options for second-line therapy following atezo 1 bev.

Recommendation 2.2. Following first-line therapy with sorafenib or lenvatinib, second-line therapy with another TKI (cabozantinib or regorafenib), ramucirumab (AFP \geq 400 ng/mL), or atezo 1 bev may be recommended for appropriate candidates. Considerations regarding choice of therapy are included in the Clinical Interpretation (Type: informal consensus, benefits may outweigh harms; Evidence quality: low to moderate; Strength of recommendation: weak). Qualifying statement:

- It is likely that most patients being considered for atezo 1 bev in the second-line setting did not have access to this combination when they started first-line treatment.
Recommendation

2.3. Following first-line therapy with sorafenib or lenvatinib, pembrolizumab or nivolumab are reasonable options that may be considered for appropriate candidates (Type: informal consensus, benefits may outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak). Qualifying statement:

- Immune checkpoint inhibitors pembrolizumab or nivolumab may be especially beneficial for patients who have contraindications to or cannot tolerate TKIs.

Clinical interpretation.

To date, second-line therapy options have only been evaluated following therapy with sorafenib; no second-line therapy options have been evaluated following treatment with first-line therapy options lenvatinib or atezo 1 bev. It is the opinion of the Expert Panel that data for treatment options following sorafenib may be cautiously extrapolated to the population that has received first-line therapy with lenvatinib, as both agents are TKIs. The Expert Panel also agrees that due to their differing mechanisms of action, second-line treatment with a TKI may offer clinical benefit following treatment with atezo 1 bev. Several second-line or greater therapies have been evaluated following toxicity with or progression on sorafenib. In these settings, overall survival was improved compared with placebo with regorafenib, cabozantinib, and ramucirumab in patients with higher AFP levels. In addition to sorafenib and lenvatinib, options for secondline therapy include regorafenib, cabozantinib, and ramucirumab:

- Regorafenib is US Food and Drug Administration (FDA)–approved as second-line therapy for patients who have progressed on sorafenib, based on data from the phase III placebo-controlled RESORCE trial that excluded patients who were intolerant to sorafenib. Sorafenib and regorafenib have almost identical molecular structures, and regorafenib may have a similar but stronger toxicity profile.³⁴ Therefore, the appropriate population for regorafenib would be patients with Child-Pugh A liver function who tolerated at least 400 mg of sorafenib for 20 days or longer during the 28-day period prior to disease progression.³⁴
- Cabozantinib was evaluated in patients who were not amenable to curative treatment and would be an option for patients who were intolerant or refractory to sorafenib or other previous lines of systemic therapy.
- A survival benefit was found in the second-line setting with the antiangiogenic agent ramucirumab in patients refractory/intolerant to sorafenib with AFP \geq 400 ng/mL.²⁷

In addition, a phase III RCT of immune checkpoint inhibitor pembrolizumab as second-line therapy following sorafenib was included in the systematic review. The response rate of 18% in the pembrolizumab group was similar to that observed in previous smaller studies; however, there was no difference in PFS or OS compared with placebo.²⁶ No other fully published studies of ICIs met the inclusion criteria for this review. A recommendation for consideration of nivolumab as a second-line option is the consensus opinion of the Expert Panel, based on a response rate that was similar to pembrolizumab in a single-arm study³⁵; however, this should be interpreted with caution, as no randomized trial data are available for this agent in the second-line setting. The Expert Panel agrees that ICIs in the second-line setting may be especially beneficial for patients who have contraindications to or cannot tolerate TKIs due to worsening performance status. Further discussion of the role of ICIs in the context of second-line therapy is included in the Discussion. Finally, extrapolating from the IMbrave150 study in the firstline setting, it is the opinion of the Expert Panel that atezo 1 bev may be considered as second-line therapy in select patients who have

progressed on or are intolerant of first-line sorafenib or lenvatinib. It is likely that most patients receiving atezo 1 bev in the second-line setting did not have access to this combination when they started first-line treatment.

TABLE 8. Patients With Intermediate (13% BCLC B) or Advanced (83% BCLC C) HCC Experiencing Disease Progression While Receiving Sorafenib (Bruix et al, 2017)³⁴

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Regorafenib (intervention)		
Overall survival (primary outcome)	HR, 0.63 (95% CI, 0.5 to 0.79)	720 deaths per 1,000	552 deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Median overall survival: 10.6 for regorafenib v 7.6 for placebo Regorafenib improves overall survival (primary outcome) compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study; follow-up, median 7 months	Difference: 168 fewer per 1,000 (95% CI, 249 fewer to 86 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.43 (95% CI, 0.35 to 0.52)	918 progressions/deaths per 1,000	641 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2, 3)	Regorafenib improves progression-free survival compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 277 fewer per 1,000 (95% CI, 345 fewer to 197 fewer)			
Disease control rate (response or stable disease maintained for at least 6 weeks)	RR, 1.81 (95% CI, 1.48 to 2.21)	360 per 1,000	652 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably improves disease control rate compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study	Difference: 292 more per 1,000 (95% CI, 173 more to 436 more)			
Objective response rate (investigator-assessed HCC mRECIST)	RR, 2.56 (95% CI, 1.22 to 5.36)	40 per 1,000	102 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably improves objective response rate compared with placebo
	Based on data from 573 patients in one study; follow-up, until discontinuation	Difference: 62 more per 1,000 (95% CI, 9 more to 174 more)			
Serious adverse events attributed to study drug	RR, 4.03 (95% CI, 1.61 to 10.05)	30 per 1,000	121 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably worsens serious adverse events attributed to study drug compared with placebo
	Based on data from 567 patients in one study; follow-up, continuous monitoring	Difference: 91 more per 1,000 (95% CI, 18 more to 272 more)			
Drug-related adverse events leading to interruptions or dose reductions	RR, 5.21 (95% CI, 3.41 to 7.98)	100 per 1,000	521 per 1,000	High (1, 2, 3)	Regorafenib worsens drug-related adverse events leading to interruptions or dose reductions compared with placebo
	Based on data from 567 patients in one study; follow-up, continuous monitoring	Difference: 421 more per 1,000 (95% CI, 241 more to 697 more)			
Drug-related adverse events leading to discontinuation	RR, 2.88 (95% CI, 1.31 to 6.31)	40 per 1,000	115 per 1,000	Moderate (1, 2)	Regorafenib probably worsens drug-related adverse events leading to discontinuation compared with placebo
	Based on data from 567 patients in one study; follow-up, continuous monitoring	Difference: 75 more per 1,000 (95% CI, 12 more to 212 more)			

NOTE. Downgrade: (1) indirectness: patient population tolerant of first-line sorafenib; (2) commercially funded (risk of publication bias). Upgrade: (3) large magnitude of effect.

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; mRECIST, modified RECIST; RR, relative risk.

TABLE 9. Patients With Noncurative HCC Previously Treated With Sorafenib and Experiencing Disease Progression After At Least One Systemic HCC Treatment (or up to two; Abou-Alfa et al, 2018)²³

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Cabozantinib (intervention)		
Overall survival (primary outcome)	HR, 0.76 (95% CI, 0.63 to 0.92)	390 deaths per 1,000	313 deaths per 1,000	Moderate (1)	Cabozantinib probably improves overall survival compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 77 fewer per 1,000 (95% CI, 122 fewer to 25 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.44 (95% CI, 0.36 to 0.52)	89 progressions/deaths per 1,000	40 progressions/deaths per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib improves progression-free survival compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 49 fewer per 1,000 (95% CI, 56 fewer to 42 fewer)			
Objective response rate (investigator assessed, RECIST v1.1)	RR, 9.08 (95% CI, 1.22 to 67.58)	4 responses per 1,000	36 responses per 1,000	Low (1, 3)	Cabozantinib: 18 partial responses; placebo: 1 partial response
	Based on data from 707 patients in one study	Difference: 32 more per 1,000 (95% CI, 1 more to 266 more)			Cabozantinib may improve objective response rate compared with placebo
Disease control (partial response or stable disease)	RR, 1.91 (95% CI, 1.58 to 2.32)	330 disease controlled per 1,000	630 disease controlled per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib improves disease control compared with placebo
	Based on data from 707 patients in one study	Difference: 300 more per 1,000 (95% CI, 191 more to 436 more)			
Grade 3 or 4 adverse events	RR, 1.86 (95% CI, 1.56 to 2.23)	360 per 1,000	670 per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib worsens grade 3 or 4 adverse events compared with placebo
	Based on data from 704 patients in one study	Difference: 310 more per 1,000 (95% CI, 202 more to 443 more)			
Discontinuation due to adverse events associated with the trial regimen	RR, 5.51 (95% CI, 2.58 to 11.76)	30 per 1,000	165 per 1,000	High (1, 2)	Cabozantinib worsens discontinuation due to adverse events associated with the trial regimen compared with placebo
	Based on data from 704 patients in one study	Difference: 135 more per 1,000 (95% CI, 47 more to 323 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (3) imprecision (wide confidence interval). Upgrade: (2) large magnitude of effect. Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

TABLE 10. Grade 3/4 Adverse Events Experienced by $\geq 5\%$ of Patients in Either Arm of Phase III Trials of Second or Greater-Line Therapy for Advanced HCC

Comparison	HFSR	Diarrhea	Hyperbilirubinemia	Hypertension	AST Increase	ALT Increase	Fatigue	Bleeding or Hemorrhage	Anemia	Hyponatremia	Liver Failure or Injury	Ascites
Regorafenib v placebo ²⁴	13 v 1			15 v 5			9 v 5					
Cabozantinib v placebo ²³	17 v 0	10 v 2		16 v 2	12 v 7		10 v 4					
Ramucirumab v placebo (AFP ≥ 400 ng/mL) ²⁷				13 v 5				6 v 3			18 v 16	5 v 2
Ramucirumab v placebo (AFP ≥ 400 ng/mL); combined data from REACH and REACH-2 trials ²⁷				13 v 4	3 v 5					5 v 2		
Pembrolizumab v placebo ²⁶			7.5 v 5.2		13.3 v 7.5	6.1 v 3.0			3.9 v 9.0			

NOTE. Data presented as %. Abbreviations: AFP, α -fetoprotein; ALT, alanine transaminase, HFSR: hand-foot skin reaction.



TABLE 11. Patients With Intermediate (18% BCLC B) or Advanced (82% BCLC C) HCC Previously Treated With Sorafenib, Baseline AFP \geq 400 ng/mL (Zhu et al, 2019)²⁷

Outcome	Study Results and Measurements	Absolute Effect Estimates		Certainty of the Evidence (quality of evidence)	Plain Text Summary
		Placebo (comparator)	Ramucirumab (intervention)		
Overall survival	HR, 0.71 (95% CI, 0.53 to 0.95)	800 deaths per 1,000	681 deaths per 1,000	High (1, 3)	Ramucirumab improves overall survival compared with placebo
	Based on data from 292 patients in one study; follow-up, 12 months	Difference: 119 fewer per 1,000 (95% CI, 226 fewer to 17 fewer)			
Progression-free survival	HR, 0.45 (95% CI, 0.34 to 0.60)	947 progressions/deaths per 1,000	733 progressions/deaths per 1,000	High (1, 3)	Ramucirumab improves progression-free survival compared with placebo
	Based on data from 292 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 214 fewer per 1,000 (95% CI, 315 fewer to 119 fewer)			
Objective response rate (investigator assessed, RECIST 1.1)	RR, 4.34 (95% CI, 0.56 to 33.76)	10 responses per 1,000	43 responses per 1,000	Low (1, 2)	Ramucirumab may improve objective response rate compared with placebo
	Based on data from 292 patients in one study; median follow-up, 7.6 months	Difference: 33 more per 1,000 (95% CI, 4 more to 328 more)			
Serious adverse events (any grade and cause)	RR, 1.21 (95% CI, 0.84 to 1.75)	290 events per 1,000	351 events per 1,000	Low (1)	Ramucirumab may not worsen serious adverse events (any grade or cause) compared with placebo (Table 10)
	Based on data from 292 patients in one study; follow-up, 6 months	Difference: 61 more per 1,000 (95% CI, 46 fewer to 218 more)			

NOTE. Downgrade: (1) commercially funded (risk of publication bias); (2) imprecise estimate (wide confidence interval). Upgrade: (3) large magnitude of effect.

Abbreviations: AFP, α -fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

26. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al: Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 38:193-202, 2020

27. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:282-296, 2019

34. Kudo M: Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: Predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol* 25:789-807, 2019

35. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492-2502, 2017

36. Allaire M, Nault JC: Cabozantinib and the moving field of systemic treatments in advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 8:53-55, 2019

Third-line therapy.

In the CELESTIAL trial of cabozantinib, 192 patients (27%) were treated with third-line systemic therapy. Within this subgroup of patients, the median survival was 8.6 months for both the placebo and cabozantinib groups (HR, 0.90; 95% CI, 0.63 to 1.29), although PFS was significantly improved by cabozantinib (HR, 0.58; 95% CI, 0.41 to 0.83), suggesting cabozantinib is an appropriate option to consider in the third-line setting.²³ As this subgroup was underpowered for the primary endpoint, however, this result indicates that placebo rather than cabozantinib should remain the comparator in any new clinical trials of third-line systemic therapy options.³⁶ Cabozantinib is approved as a second-line and third-line therapy option for patients with advanced HCC.³⁷

23. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al: Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 379:54-63, 2018

24. Bruix J, Qin S, Merle P, et al: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56-66, 2017

25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008

26. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al: Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 38:193-202, 2020
27. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased a-fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:282-296, 2019
36. Allaire M, Nault JC: Cabozantinib and the moving field of systemic treatments in advanced hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr 8:53-55, 2019
37. US Food and Drug Administration: FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma, 2019.

Heimbach JK et al., 2018 [6].

American Association for the Study of Liver Diseases

AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma

Zielsetzung

This document presents official recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) on the surveillance, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) occurring in the setting of adults with cirrhosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The current guideline was developed in compliance with the Institute of Medicine standards for trustworthy practice guidelines and uses the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

- Zusammensetzung der LL-Entwicklungsgruppe: Experts in the field of hepatology, surgery, oncology and diagnostics, Beteiligung von Patienten unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Reviews zu 10 Schlüsselfragen, Evidenzprofile für jede Schlüsselfrage einschließlich der Bewertung der quality of evidence mit dem GRADE approach dargelegt,
- Formale Konsensusprozesse: keine Angaben; Begutachtungsverfahren: AASLD Practice Guidelines Committee provided the peer review.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angaben

Recherche/Suchzeitraum:

Für Key Question 10: Februar 2016 [4]

LoE/GoR

- GRADE approach zur Bewertung der quality of evidence (high, moderate, low oder very low)
- GoR : strong oder conditional

TABLE 1. The GRADE Approach

1. Rating the quality of evidence			
Study design	Initial rating of quality of evidence	Rate down when:	Rate up when:
RCT	High Moderate	Risk of bias Inconsistency Imprecision Indirectness	Large effect (e.g., RR = 0.5) Very large effect (e.g., RR = 0.2) Dose response gradient All plausible confounding would increase the association
Observational	Low Very low	Publication bias	

2. Determinants of the strength of a recommendation
Quality of evidence
Balance of benefit and harms
Patient values and preferences
Resources and costs

3. Implication of the strength of a recommendation
Strong
Population: Most people in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.
Health care workers: Most people should receive the recommended course of action.
Policy makers: The recommendation can be adapted as policy in most situations.
Conditional
Population: The majority of people in this situation would want the recommended course of action, but many would not.
Health care workers: Be prepared to help patients make a decision that is consistent with their values using decision aids and shared decision making.
Policy makers: There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders.

For patients, a strong recommendation implies that most patients in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not. For clinicians, this would imply that patients should receive the recommended course of action, with consistent benefits and few side effects. For policy makers, the recommendation could be adopted as a policy in most situations and potentially could be used as a quality measure. For strong recommendations, the recommendation is prefaced by "The AASLD recommends..."

In contrast, a conditional recommendation (also sometimes termed a "weak" recommendation) for patients would imply that the majority of patients in this situation would want the recommended course of action, but many would not. For clinicians making a conditional recommendation, the balance of benefits, harms, and burdens is uncertain; and they should be prepared to help patients make a decision that is consistent with their own values using a shared decision-making approach. For policy makers, this recommendation type could imply a need for substantial debate and involvement of all stakeholders and is likely insufficient to be used as a quality measure. For conditional recommendations, the recommendation is prefaced by "The AASLD suggests..."

Sonstige methodische Hinweise

Systematischer Review zur Key Question 10 separat publiziert: Finn et al. 2018 [4]

Empfehlungen

10. SHOULD ADULTS WITH CHILD-PUGH CLASS A/B CIRRHOSIS AND ADVANCED HCC WITH MACROVASCULAR INVASION AND/OR METASTATIC DISEASE BE TREATED WITH SYSTEMIC THERAPY OR LRT OR NO THERAPY?

The AASLD recommends the use of systemic therapy over no therapy for patients with Child-Pugh class A cirrhosis or well-selected patients with Child-Pugh class B cirrhosis plus advanced HCC with macrovascular invasion and/or metastatic disease.

Quality/Certainty of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong



Technical Remarks

1. It was not possible to make a recommendation for systemic therapy over LRT, because there was inadequate evidence to inform the balance of benefit versus harm.
2. Advanced HCC is a heterogeneous group. The selection of treatment type may vary depending on the extent of macrovascular invasion and/or metastatic disease, the degree of underlying cirrhosis, and patient's performance status, and when patients have very poor performance status and/or advanced cirrhosis, no therapy may be the best option.
3. It is not possible to identify a preferred type of LRT based on the available evidence.
4. Most patients involved in the studies had Child-Pugh class A cirrhosis, although studies were mixed and included some patients with Child-Pugh class B cirrhosis.

BACKGROUND

Patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) represent a unique clinical challenge. The prognosis and treatment decision is generally dependent on the extent of the vascular invasion and/or metastatic disease, the severity of underlying cirrhosis, and the performance status of the patient. Even for patients with metastatic disease, particularly those with limited extrahepatic tumor burden, the presence of concurrent macrovascular invasion often leads to rapid tumor progression with disease-related symptoms. Therefore, many patients with limited extrahepatic metastatic disease burden and concurrent macrovascular vascular invasion have been treated with LRT. While various LRTs are provided in this setting, the evidence supporting the routine use of many of these approaches has not been established, and thus far, regardless of the treatment strategy used, the prognosis remains poor.

The intent of this question was to review the existing evidence to determine the optimal treatment recommendation for those patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) in the setting of underlying Child-Pugh class A/B cirrhosis.

EVIDENCE AND RATIONALE

The evidence of a *de novo* systematic review including all studies that enrolled adults with advanced HCC is summarized in Supporting Table 7. Of the 15 studies identified, four were RCTs, and the other 11 were observational studies. The four RCTs were not designed to compare the outcome of sorafenib with LRT in advanced HCC. There were no comparative trials and only a few noncomparative studies that addressed the question of whether patients should be treated with either sorafenib or LRT. The only level-one evidence that exists in patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) is a randomized phase 3 trial with sorafenib in comparison with placebo. In the pivotal SHARP trial, of the total 602 patients enrolled, 231 patients had macrovascular invasion and 309 patients had extrahepatic metastasis. In the sorafenib arm, there were 108 patients (35%) with macrovascular invasion versus the placebo arm, which had 123 patients (41%) with macrovascular invasion. Additionally, in the sorafenib arm, 159 patients (53%) had extrahepatic disease versus the placebo arm, which had 150 patients (50%) with extrahepatic disease. Of note, the extent of macrovascular invasion was not detailed, and the extent of metastatic disease was only provided for lungs and lymph nodes. Sorafenib significantly improved the median OS in the entire population included in the study (sorafenib, 10.7 months versus placebo, 7.9 months; HR, 0.69; 95% CI, 0.55-0.87) and demonstrated a trend for improvement both for patients with macrovascular invasion (sorafenib, 8.1 months versus placebo, 4.9 months; HR, 0.68; 95% CI, 0.49-0.93) and for patients with metastatic disease (sorafenib, 8.9 months versus placebo, 8.3 months; HR, 0.85; 95% CI, 0.64-1.15).^(52,91)

The definitive benefits of sorafenib in advanced HCC with underlying Child-Pugh class B cirrhosis has not been clearly established, though an ongoing randomized phase 3 trial conducted in Italy is evaluating sorafenib versus placebo in patients with advanced HCC and underlying Child-Pugh B cirrhosis (NCT01405573). There have been four published phase 3 randomized trials comparing sorafenib versus

either other targeted agents (sunitinib, brivanib, linifanib) or the combination of sorafenib with erlotinib.^(92,94,95) Collectively, there were an additional 2001 patients enrolled in the sorafenib arm, with 688 patients with macrovascular invasion and 1220 patients with metastatic disease, reinforcing the benefits of sorafenib in advanced HCC. No RCTs have been published to critically assess the relative benefits of sorafenib versus LRT in advanced HCC with either macrovascular invasion or metastatic disease.



<p>Similarly, in the Asia-Pacific phase 3 trial, of the 226 patients randomized, 80 (35%) patients had macrovascular invasion and 155 (69%) patients had extrahepatic disease. Sorafenib significantly improved the median OS in comparison with placebo in the whole study population (sorafenib, 6.5 months versus placebo, 4.2 months; HR, 0.68; 95% CI, 0.50-0.93) and demonstrated a positive trend in both patients with macrovascular invasion (HR, 0.63; 95% CI, 0.39-1.03) and with metastatic disease to either lungs or lymph nodes (HR, 0.82; 95% CI, 0.57-1.18).^(92,93)</p>	<p>Specific to patients with macrovascular disease, one single-center retrospective observational study (N = 557) has attempted to compare the relative benefits of TACE alone (n = 295) or TACE with radiation (n = 196) with sorafenib (n = 66) in patients with advanced HCC with portal vein thrombosis (PVT).⁽⁹⁶⁾ The TACE/radiation group had longer median time to progression and OS than the chemoembolization alone and sorafenib groups ($P < 0.001$). In an observational retrospective study, Nakazawa et al.⁽⁹⁷⁾ compared the survival benefits of sorafenib versus radiation in patients with advanced HCC with PVT in the main trunk or its first branch. Of the 97 patients included, 40 received sorafenib and 57 received radiation. Median survival did not differ significantly between the sorafenib group (4.3 months) and the radiation group (5.9 months; $P = 0.115$). In another retrospective observational study, Song et al.⁽⁹⁸⁾ compared the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)—which involves an actual infusion catheter directly in the hepatic artery as opposed to embolized particles mixed with chemotherapy released in the artery—with sorafenib in advanced HCC with PVT. The median OS was significantly longer in the HAIC group than in the sorafenib group (7.1 versus 5.5 months; $P = 0.011$).</p>
---	---

Evidence profile for Q10: Should adults with Child–Pugh A/B cirrhosis and advanced HCC with macrovascular invasion and/or metastatic disease be treated with systemic or locoregional therapy (LRT) or no therapy?

Intervention vs comparison	Design	Studies (n)	Child–Pugh	Outcome	Patients (n)	ES (95% CI)	GRADE
Macrovascular invasion:							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.66 (0.51-0.87), $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊕○ MODERATE†
**Sorafenib-cryoRx vs sorafenib	RCT	1	Class A (80.9%) Class B (0.19%)	1-year survival rate	104	RR 1.7 (0.99-2.78)	⊕⊕⊕○ MODERATE†
**Percutaneous RFA vs control	Observational study	1	Class A (78.9%) Class B (21.1%)	Mortality	57	RR 0.81 (0.67-0.97)	⊕○○○ VERY LOW *†
**TACE vs Y 90	Observational study	1	NR	Median Survival	323	OR 2.1 (1.04-4.2)	⊕○○○ VERY LOW *†
**131 I-lipiodol vs TACE/TAE	Observational study	1	Class A (59.7%) Class B (33.9%) Class C (6.4%)	1-year survival rate	20	RR 2.6 (0.39-16.9)	⊕○○○ VERY LOW *†
Cytotoxic chemotherapy vs sorafenib	Observational study	1	Class A (76.1%) Class B (23.9%)	Overall Survival	49	HR 0.5 (0.1-1.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Transhepatic arterial chemotherapy vs control	Observational study	1	Intervention (7.0 ± 2.10) Control (8.5 ± 2.20)	6-month survival rate	23	RR 11.5 (0.69 – 190.8)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (64.4%)	Overall survival	262	HR 0.28 (0.20-0.40)	⊕○○○ VERY LOW *†

			Class B (35.6%)				
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (100%)	Overall survival	413	HR 0.34 (0.24-0.48)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class B (100%)	Overall survival	144	HR 0.26 (0.16-0.43)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization vs sorafenib	Observational study	1	Class A (79.8%) Class B (20.2%)	Overall survival	361	HR 0.67(0.47– 0.95)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization and RT vs chemoembolization	Observational study	1	Class A (75.4%) Class B (24.6%)	Overall survival	491	HR 0.56 (0.45–0.71)	⊕○○○ VERY LOW *†
**TACE + portal vein embolization vs TACE	Observational study	1	Class A (50%) Class B (50%)	1-year survival	116	RR 1.3 (1.05-1.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	116	RR 1.5 (0.84-2.54)	⊕○○○ VERY LOW *†
				5-year survival rate	116	RR 15.9 (0.92-276.6)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class A (43.6%) Class B (56.4%)	1-year survival	38	RR 1.33 (0.5-3.6)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	38	RR 3.3 (0.38-29.25)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class A (100%)	1-year survival	17	RR 1.1 (0.28-4.32)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	17	RR 2.92 (0.16-52.47)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class B (100%)	1-year survival	21	RR 1.33 (0.29-6.23)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	21	RR 2 (0.15- 27.45)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Sorafenib vs sorafenib-TACE	Observational study	1	Class 5(49.4%), 6 (26.9%)and 7 (23.6%)	Overall survival	89	HR 1.17 (0.52 - 1.8)	⊕○○○ VERY LOW *†
**RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (100%)	1-year survival	56	RR 1.3 (0.67-2.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC vs sorafenib	Observational study	1	Class A (83.6%) Class B (16.4%)	Mortality	110	RR 0.94 (0.79-1.21)	⊕○○○ VERY LOW *†
Metastatic disease:							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.84 (0.67-1.1), I ² = 0%	⊕⊕⊕○ MODERATE†
Cytotoxic chemotherapy vs sorafenib	Observational study	1	Class A (76.1%) Class B (23.9%)	Overall Survival	66	HR 0.7 (0.2- 1.9)	⊕○○○ VERY LOW *†
Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (64.4%) Class B (35.6%)	Overall Survival	101	HR 0.66 (0.43-1.02)	⊕○○○ VERY LOW *†

*Serious risk of bias. †Imprecision

** Studies included only portal vein tumor thrombosis

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2021) am 30.07.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Liver Neoplasms"]
2	(hepatocarcinoma* OR hepatoma* OR HCC):ti
3	(liver OR hepatic OR hepatocellular OR hepatobiliary):ti
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
5	{AND #3-#4}
6	{OR #1-#2, #5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 30.07.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"carcinoma, hepatocellular/therapy"[majr]
2	liver neoplasms/therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/surgery[mh:noexp] OR liver neoplasms/drug therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/radiotherapy[mh:noexp]
3	hepatocarcinoma*[ti] OR hepatoma*[ti] OR HCC[ti]
4	liver[ti] OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti] OR hepatobiliary[ti]
5	(((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesion*[ti]) OR malignan*[ti]
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6
8	(#7) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treat*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
9	#1 OR #2 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database

	system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	((#10) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.07.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	liver neoplasms[mh:noexp] OR carcinoma, hepatocellular[majr]
2	hepatocarcinoma*[ti] OR hepatoma*[ti] OR HCC[ti]
3	liver[ti] OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti] OR hepatobiliary[ti]
4	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti]) OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5

7	(#6) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	((#7) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.07.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome, Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 2.0 [online]. Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 30.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLm_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 30.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf.
3. **Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Sacco R.** Efficacy of regorafenib in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;12(1).
4. **Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, et al.** Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67(1):422-435.
5. **Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4317-4345.
6. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al.** AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-380.
7. **Huang Y, Cheng X, Sun P, Li T, Song Z, Zheng Q.** Supplementary Sorafenib therapies for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis; supplementary Sorafenib for liver cancer. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(7):486-494.
8. **Wang D, Yang X, Lin J, Bai Y, Long J, Yang X, et al.** Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820932483.

[A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-413

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

- **Was ist bezogen auf die Systemtherapie des inoperablen HCC der Behandlungsstandard in der medikamentösen Erstlinientherapie im Child-Pugh-A-Stadium unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?**

Wie stellt sich diesbezüglich der Stellenwert der folgenden Therapieoptionen im Vergleich dar: Atezolizumab/Bevacizumab; Lenvatinib; Sorafenib ?

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, nicht resektablem Karzinom und fehlender Option einer lokalen Therapie ist eine systemische Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab. Für Patient*innen mit Kontraindikationen gegen diese Kombination stehen die Multikinase-Inhibitor Lenvatinib oder Sorafenib als Alternativen in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

Auf der Basis der Zulassungen ergibt sich als Empfehlung der ersten Wahl bei Patient*innen nach einer Erstlinientherapie mit Atezolizumab / Bevacizumab die Gabe von Sorafenib.

Ab der Drittlinientherapie stehen mit Cabozantinib und Ramucirumab (bei Patienten mit Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/ml) ein weiterer Multikinase-Inhibitor und ein Anti-VEGFR2-Antikörper zur Verfügung. Regorafenib ist ebenfalls wirksam und in der EU zugelassen, wurde allerdings im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen. Diese drei Substanzen wurden nach der Erstlinientherapie mit Sorafenib untersucht. Eine weitere Option ist die Beschränkung auf Best Supportive Care.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme in dieser Indikation (2021-B-172 vom 16. Juli 2021) nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patient*innen mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patient*innen sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].

Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie sind wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [5]. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führt gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur leichten Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [6].

Der nächste grundlegende Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [7, 8]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten ist diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie geworden. Für Patient*innen mit Kontraindikationen wie Lebertransplantation oder Autoimmunerkrankungen stehen die beiden TKIs Lenvatinib oder Sorafenib zur Verfügung.

Entsprechend lautet die diesbezügliche Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie [4]:

3.75.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Finn 2020 [344], Llovet 2008 [346], Kudo 2018 [347]	
	starker Konsens	

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

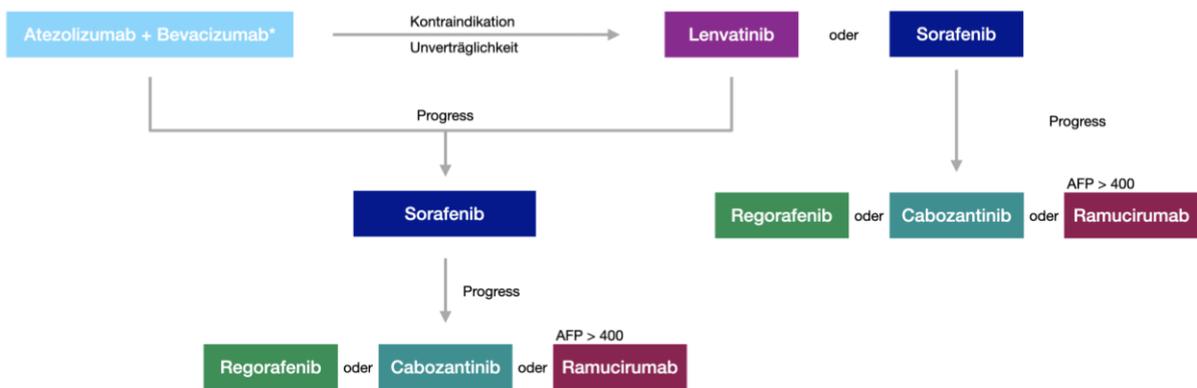
Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

- Was ist bezogen auf die Systemtherapie des inoperablen HCC der Behandlungsstandard der medikamentösen Therapie nach Versagen einer medikamentösen Erstlinientherapie – insbesondere im Fall einer Erstlinientherapie mit Atezolizumab/Bevacizumab oder mit Lenvatinib - unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?

Durch die Einführung von Atezolizumab in die Erstlinientherapie hat sich die Zweitlinientherapie geändert. Die Empfehlung zur Therapiesequenz aus der aktuellen S3-Leitlinie, die sich insbesondere an den Zulassungstexten in Deutschland orientiert, ist hier dargestellt [4]:

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



* Nach Leitlinie empfohlene Erstlinientherapie

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

Die Empfehlungen basieren auf randomisierten Studien und dem jeweiligen Stand der Zulassung. Die Daten zu Sorafenib wurden oben erwähnt. Das ebenfalls wirksame Lenvatinib hat nur eine Zulassung für die Therapie des nicht-vorbehandelten HCC.

Ab der Zweitlinientherapie stehen mit Cabozantinib, Ramucirumab (bei Patient*innen mit Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/ml) und Regorafenib zwei weitere Multikinase-Inhibitoren und ein Anti-VEGFR2-Antikörper zur Verfügung. Diese drei Substanzen wurden nach der Erstlinientherapie mit Sorafenib untersucht. Cabozantinib führt gegenüber Placebo zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [9]. Bei Patient*innen mit einem AFP-Wert über 400ng/ml führt auch Ramucirumab gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 1,2 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [10 - 12]. Regorafenib ist ebenfalls wirksam und in der EU zugelassen, wurde allerdings im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen. Es führte ebenfalls in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit [13]. Allerdings war die Studienpopulation in der Zulassungsstudie selektioniert, insbesondere in Hinblick auf eine gute Verträglichkeit und ausreichende Dosierung von Sorafenib als Vormedikation.

Eine weitere Option ist die Beschränkung auf Best Supportive Care.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der systemische/medikamentöse Behandlung des HCC in den oben genannten Therapiesituationen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, einschränkend ist vor allem Komorbidität, die sich verstärkend auf die Nebenwirkungen der oben dargestellten Arzneimittel auswirken kann.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juni 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Yau T, Park JW, Finn RS et al.: CheckMate 459: a randomized, multicenter phase 3 study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as firstline (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol 30: Suppl 5: v874v875 (abstract), 2019. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/CheckMate-459-A-Randomized-Multi-Center-Phase-3-Study-of-Nivolumab-NIVO-vs-Sorafenib-SOR-as-First-Line-1L-Treatment-in-Patients-pts-With-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma-aHCC>
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO GI Cancer, Abstract 267, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stand: 18. Januar 2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

Bezugnehmend auf Ihr Angebot, präzisierte Fragestellungen zu dieser Indikation nachreichen zu können, möchten wir freundlich um Ihre Stellungnahme zu folgenden spezifischen Punkten bitten:

9. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 379:54-63, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002)
10. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY et al.: Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:859-870, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
11. Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P et al.: Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. JAMA Oncol 3:235-243, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.4115](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4115)
12. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:282-296, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
13. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389: 56-66, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)