



# 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):

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet:  
hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie)

Vom 6. Juni 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	24
4.	Verfahrensablauf .....	24
5.	Beschluss .....	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	38
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>46</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	46
2.	Bewertungsentscheidung .....	46
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	46
2.2	Nutzenbewertung .....	46
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>47</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	54
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	54
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	56
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	56

5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH .....	98
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	104
5.4	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH .....	115
5.5	Stellungnahme des vfa .....	120
5.6	Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS.....	124
D.	Anlagen .....	149
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	149
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	160

## **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 (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 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 pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation**

Imfinzi als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde 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 als Monotherapie:**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab  
*oder*
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:**

- Best-Supportive Care

---

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

### 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 und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Durvalumab sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Atezolizumab, Bevacizumab, Lenvatinib, Mitomycin Sorafenib 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
- Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021
- Durvalumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023
- Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023

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.

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 infrage kommen.

Gemäß der vorliegenden Leitlinien 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 fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem 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.

Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie<sup>2</sup> soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. Laut den Leitlinien wird den Therapieoptionen Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benennen in ihrer schriftlichen Stellungnahme die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.

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.

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, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.

Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).

In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und werden als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem 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. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib oder mit einem anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab/Pembrolizumab) angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für beide

---

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), August 2023.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF);

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 4.0

Therapieoptionen lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Zudem sind anti-PD-1-Antikörper nicht im Anwendungsgebiet zugelassen. Sorafenib und anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Somit wird 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, patienten-individuell 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.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab (Monotherapie):

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Aus der schriftlichen Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren der vorliegenden Nutzenbewertung zur Frage der aktuell in der klinischen Praxis eingesetzten Therapie ging aus der Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass beide Kombinationstherapien Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab der aktuelle Therapiestandard in der klinischen Praxis sind. Dieses findet sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wieder. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wird für den vorliegenden Beschluss für die Patientengruppe a) die Kombinationstherapie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab als alternative Vergleichstherapie ergänzt.

Der vorliegende Beschluss wird zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, in einem neuen Dossier geeignete Auswertungen zum Vergleich mit der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab 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:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab zieht der pharmazeutische

Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HIMALAYA auf der Seite von Durvalumab 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 als Monotherapie bzw. Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Sorafenib mit 4 Behandlungsarmen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Vergleich Durvalumab als Monotherapie 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 778 Patientinnen und Patienten den Studienarmen Durvalumab (Monotherapie) (389 Patientinnen und Patienten) und Sorafenib (389 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Bezogen auf die Ätiologie hatten ca. 31 % der Patientinnen und Patienten eine Hepatitis B Infektion, ca. 27 % eine Hepatitis C Infektion und ca. 42 % eine nicht virale Ätiologie als Ursache des HCC.

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 4 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
- 4. Datenschnitt 23.01.2023: explorative Langzeit-Follow-up-Daten zu Gesamtüberleben und SUE

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUE wurden im Dossier Analysen zum 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 und zum 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 vorgelegt. Da der 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 nicht präspezifiziert war (Spezifizierung in Protokoll-Version 7 vom 22.9.2021 nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens), wurden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. 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 558 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) bzw. mit Sorafenib (N = 183) im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt. Bezogen auf die Ätiologie hatten ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eine Hepatitis B Infektion, ca. 20 % eine Hepatitis C Infektion und ca. 29 % eine nicht virale Ätiologie als Ursache des HCC.

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. 65 % 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. 29 % vs. Studie HIMALAYA ca. 42 %). Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider (Studie HIMALAYA ca. 42 % 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.

#### *Ätiologie des HCC und Subgruppenanalysen*

Es bestehen Unterschiede in der viralen Ätiologie des HCC zwischen den Regionen Asien und Afrika (höherer Anteil an Hepatitis B Infektionen) und Japan, Nordamerika und dem westlichen Europa (höherer Anteil an Hepatitis C Infektionen). In Deutschland sind nicht virale (inklusive hohem Alkoholkonsum und stoffwechselbedingter Ursachen) Ätiologien sowie Hepatitis C Infektionen die Hauptursache für Lebertumore. Es liegen somit bezüglich des Merkmals Ätiologie Unterschiede in der Verteilung des Merkmals zwischen den Patientinnen und Patienten der Studienpopulation und den Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. In der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich in Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC (Hepatitis B oder C vs. nichtvirale Ätiologie) eine Effektmodifikation im Gesamtüberleben zum Vorteil für die Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC. Begründet auf die vorliegende Datenkonstellation wären diesbezügliche Daten wünschenswert gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat diesbezügliche Subgruppenanalysen lediglich auf Basis eines nicht prä-spezifizierten Datenschnitts der HIMALAYA-Studie vorgelegt (Datenschnitt vom 23.01.2023), welcher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird. Diese Analysen wiesen nicht-signifikante Interaktionstests auf. Aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich sind keine Aussagen über potentielle Effektmodifikationen für den Vergleich von Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab möglich.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab (Monotherapie) und Atezolizumab

+ Bevacizumab. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab somit 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

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Es sind bei 88,9 % der Patientinnen und Patienten der Studie HIMALAYA und bei 95,5 % der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 UE aufgetreten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

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

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE*

Für schwere UE liegt eine systematisch unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Studien vor. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential.

Durch die niedrige Ergebnissicherheit sind die Anforderungen an einen indirekten Vergleich nicht erfüllt.

#### *PRO-CTCAE, Immunvermittelte UE 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.

Die durch den pharmazeutischen Hersteller im Stellungnahmeverfahren zu den immunvermittelten UE und Blutungsereignissen nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt der HIMALAYA-Studie sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da Angaben zur Vergleichbarkeit der Operationalisierungen zwischen den Studien weiterhin fehlen. 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 UE wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab (Monotherapie) 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 statistisch signifikanter Unterschied.

Die in den Einzelstudien erhobenen Daten zu Morbidität und Lebensqualität sind für den adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. 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 (Monotherapie) 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 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Durvalumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Durvalumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen,

welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Durvalumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Durvalumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Durvalumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 6 oder Nr. 8 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Eine erneute Bewertung nach § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO erfolgt dann nicht, sofern der pharmazeutische Unternehmer von der Möglichkeit der Vorlage geeigneter Auswertungen entsprechend der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Gebrauch machen will und gegenüber dem G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Inkrafttreten dieses Beschlusses unwiderruflich schriftlich die Entfristung des Beschlusses beantragt. Im Falle eines fristgemäßen Entfristungsantrags hebt der G-BA die Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses mit der Folge auf, dass die Feststellungen dieses Beschlusses dann über das Befristungsende hinaus Geltung beanspruchen.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Imfinzi als Monotherapie 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 als Monotherapie:**

– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

*oder*

– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:**

– Best-Supportive-Care

#### Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab (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.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE.

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

Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Januar 2025 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird Auswertungen in Bezug auf die mit dem vorliegenden Beschluss geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie vorzulegen.

#### 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 dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen bezüglich der Patientenzahlen Unsicherheiten, aufgrund von einem aktuell niedrigeren Anteil des HCC an allen Lebertumoren und einer niedrigeren Untergrenze für Patientinnen und Patienten mit HCC-Erkrankung im BCLC-Stadium B, 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). Unter Zugrundelegung einer aktuellen Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023 (vorliegend 10 527 vs. 9394 Patientinnen und Patienten im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) ergeben sich folgende Patientenzahlen: Für Patientengruppe a) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ca. 1 440 bis 4 150 Patientinnen und Patienten und für Patientengruppe b) mit Child-Pugh B ca. 460 bis 1 320 Patientinnen und Patienten.

Im Beschluss zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Beschluss vom 20. Mai 2021) liegt eine validere Herleitung der Anzahl 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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/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.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

#### Behandlungsdauer:

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.

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

#### 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				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>				
Atezolizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	<i>oder</i>			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	<i>oder</i>			
	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
<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

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				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).<sup>3</sup>

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.

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Eine gewichtsbasierte Durvalumab-Dosierung ist für Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger notwendig – Durvalumab 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

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					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39,0 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	<i>oder</i>				
	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
	<i>oder</i>				
	1 680 mg	1 680 mg	2 x 840 mg	13,0	26,0 x 840 mg
Bevacizumab	15 mg / kg KG = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39,0 x 500 mg
Tremelimumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	1,0	1 x 300 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/ Patienten bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39 x 500 mg
Best-Supportive-Care <sup>4</sup>	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care <sup>4</sup>	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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	120,49 €	2 044,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	162,77 €	2 742,98 €
Atezolizumab 1 200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	232,53 €	3 894,70 €
Bevacizumab 25 mg/ml	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	85,42 €	1 465,91 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	120,49 €	2 044,89 €
Tremelimumab 300 mg	1 IFK	27 320,89 €	2,00 €	1 557,01 €	25 761,88 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

<sup>4</sup> Bei einem Vergleich von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da 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, sind 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.

### Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

### Benennung

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

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

### Ausnahme von der Benennung

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

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

### Rechtswirkungen der Benennung

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

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

### 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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2024

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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2024

### **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.

Am 13. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie 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 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2024 15. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**5. 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)

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 (BAAnz AT 15.07.2024 B2) 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 fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

## Durvalumab

Beschluss vom: 6. Juni 2024

In Kraft getreten am: 6. Juni 2024

BAnz AT 24.07.2024 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):**

Imfinzi als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab  
*oder*
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>

- 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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Adjustierter indirekter Vergleich

Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib:

Studie HIMALAYA: Durvalumab vs. Sorafenib; RCT

Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib; RCT

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-138), sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Durvalumab 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) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA (Datenschnitt 27.08.2021)	389	16,6 [14,1; 19,1] 280 (72,0)	389	13,8 [12,3; 16,1] 293 (75,3)	0,86 [0,73; 1,01] 0,068 <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup> AD: 6 Monate
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren <sup>d</sup> :					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,30 [0,98; 1,72] 0,064

## Morbidität

Endpunkt	Durvalumab 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
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)</b>					
keine geeigneten Daten <sup>e</sup>					
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)</b>					
keine geeigneten Daten <sup>e</sup>					

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab 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
<b>(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)</b>					
keine geeigneten Daten <sup>e</sup>					

## Nebenwirkungen<sup>f</sup>

Endpunkt	Durvalumab 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) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	1,0 [0,9; 1,1] 345 (88,9)	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)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n.e. [n.b.; n.b.] 115 (29,6)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	0,91 [0,70; 1,18] 0,463 <sup>g</sup>
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A.	174	k. A.	1,10 [0,80; 1,51]

Endpunkt	Durvalumab 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) <sup>a</sup>
		146 (39,7)		52 (29,9)	0,570 <sup>g</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					0,83 [0,55;1,25] 0,364
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	16,3 [11,1; n.b.] 158 (40,7)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,54 [0,44; 0,67] < 0,001 <sup>g</sup> AD: 11,8 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 <sup>g</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					0,68 [0,49;0,93] 0,015
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. [n.b.; n.b.] 32 (8,2)	374	n. e. 63 (16,8)	0,45 [0,29; 0,68] < 0,001 <sup>g</sup>
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 <sup>g</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					— <sup>h</sup>

Endpunkt	Durvalumab 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) <sup>a</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten <sup>i</sup>		
immunvermittelte UEs			keine geeigneten Daten <sup>j</sup>		
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)			keine geeigneten Daten <sup>j</sup>		
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Ätiologie der Lebererkrankung [Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], makrovaskulärer Invasion [ja vs. nein]; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p><sup>c</sup> HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach geografischer Region (Asien ohne Japan / Rest), extrahepatischer Ausbreitung und / oder makrovaskulärer Invasion (ja / nein) und AFP bei Screening (&lt; 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p><sup>d</sup> indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p><sup>e</sup> Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung für die Studie HIMALAYA vor.</p> <p><sup>f</sup> 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><sup>g</sup> Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p><sup>h</sup> Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.</p> <p><sup>i</sup> nur in der Studie HIMALAYA erhoben</p> <p><sup>j</sup> Es liegen keine Daten in Modul 4 A vor</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; AFP = Alpha-Fetoprotein; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC = hepatocelluläres Karzinom; 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</p>					

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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**

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

ca. 1 440 bis 4 150 Patientinnen und Patienten

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

ca. 460 bis 1 320 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: 28. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/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:

- 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	79 750,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>	
Atezolizumab	67 767,78 € - 71 591,78 €
Bevacizumab	76 520,50 €
Gesamt	144 288,28 € - 148 112,28 €
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>	
Durvalumab	79 750,71 €
Tremelimumab	25 761,88 €
Gesamt	105 512,59 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	1	13,0	1 300 €

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

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	79 750,71 €
Best-Supportive-Care <sup>6</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

<sup>6</sup> Bei einem Vergleich von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €

#### 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
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2025 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**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)  
Durvalumab  
(neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie)**

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 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 20. Juni 2024 (BAnz AT 15.07.2024 B2) 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 fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

**Durvalumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

Imfinzi als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

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

oder

– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

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.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-138), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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 vs. Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib:

Studie HIMALAYA: Durvalumab vs. Sorafenib; RCT

Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib; RCT

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied  HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	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

Durvalumab vs. Sorafenib

HIMALAYA (Datenschnitt 27.08.2021)	389	16,6 [14,1; 19,1] 280 (72,0)	389	13,8 [12,3; 16,1] 293 (75,3)	0,86 [0,73; 1,01] 0,068 <sup>b</sup>
---------------------------------------	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	--

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 <sup>c</sup> AD: 6 Monate
---	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	--

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>d</sup>:

Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,30 [0,98; 1,72] 0,064
--	--	--	--	--	-------------------------------

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied  HR [95 %-KI] p-Wert
	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 (%)	

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

keine geeigneten Daten<sup>e</sup>

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)

keine geeigneten Daten<sup>e</sup>



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Durvalumab 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 (%)	

(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)

keine geeigneten Daten<sup>e</sup>

### Nebenwirkungen<sup>f</sup>

Endpunkt	Durvalumab 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)<sup>a</sup>

### Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

#### Durvalumab vs. Sorafenib

HIMALAYA	388	1,0 [0,9; 1,1] 345 (88,9)	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 vs. Sorafenib

HIMALAYA	388	n. e. [n. b.; n. b.] 115 (29,6)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	0,91 [0,70; 1,18] 0,463 <sup>g</sup>
----------	-----	---------------------------------------	-----	-------------------------------------	--

#### 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 <sup>g</sup>
------------	-----	---------------------	-----	--------------------	--

### Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:

Durvalumab versus Atezolizumab + Bevacizumab	0,83 [0,55; 1,25] 0,364
---	-------------------------------

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

#### Durvalumab vs. Sorafenib

HIMALAYA	388	16,3 [11,1; n. b.] 158 (40,7)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,54 [0,44; 0,67] < 0,001 <sup>g</sup> AD: 11,8 Monate
----------	-----	-------------------------------------	-----	---------------------------------	---

#### Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

IMbrave150	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01] 0,065 <sup>g</sup>
------------	-----	---------------------	-----	---------------------	--



Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:

Durvalumab versus Atezolizumab + Bevacizumab	0,68 [0,49; 0,93] 0,015
---	-------------------------------

Abbruch wegen UEs

Durvalumab versus Sorafenib

HIMALAYA	388	n. e. [n. b.; n. b.] 32 (8,2)	374	n. e. 63 (16,8)	0,45 [0,29; 0,68] < 0,001 <sup>g</sup>
----------	-----	-------------------------------------	-----	--------------------	--

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

IMbrave150	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79] 0,815 <sup>g</sup>
------------	-----	--------------------	-----	--------------------	--

Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:

Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	_h
--	----

Spezifische unerwünschte Ereignisse

PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>
immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine geeigneten Daten <sup>i</sup>

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Ätiologie der Lebererkrankung [Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], makrovaskulärer Invasion [ja vs. nein]; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
- c HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach geografischer Region (Asien ohne Japan/Rest), extrahepatischer Ausbreitung und/oder makrovaskulärer Invasion (ja/nein) und AFP bei Screening (< 400 ng/ml/≥ 400 ng/ml); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
- d indirekter Vergleich nach Bucher
- e Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung für die Studie HIMALAYA vor.
- f 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.
- g Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.
- h Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.
- i nur in der Studie HIMALAYA erhoben
- j Es liegen keine Daten in Modul 4 A vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AFP = Alpha-Fetoprotein; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC = hepatocelluläres Karzinom; 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 hepatocellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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. 1 440 bis 4 150 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie  
ca. 460 bis 1 320 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: 28. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/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:

- 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	79 750,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atezolizumab + Bevacizumab	
Atezolizumab	67 767,78 € – 71 591,78 €
Bevacizumab	76 520,50 €
Gesamt	144 288,28 € – 148 112,28 €
Durvalumab + Tremelimumab	
Durvalumab	79 750,71 €
Tremelimumab	25 761,88 €
Gesamt	105 512,59 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patient beziehungsweise Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € – 2 610 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab	79 750,71 €
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patient beziehungsweise Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €

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
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.



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

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

### II.

#### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2025 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Dezember 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 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1009)

### Modul 1

(PDF 454,04 kB)

### Modul 2

(PDF 688,41 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,57 MB)

### Modul 4A

(PDF 5,43 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,69 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie IMFINZI als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Patientenpopulation(en) 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 als Monotherapie:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: Dezember 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 15.03.2024 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,38 MB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren**

(PDF 151,09 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2024
  - Mündliche Anhörung: 22.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 **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 37,34 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 Unternehmen, 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 **05.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Durvalumab - 2023-12-15-D-1009*). 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 beigefügt 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 22.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Anfang Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2024 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Durvalumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	05.04.2024
Eisai GmbH	27.03.2024
Roche Pharma AG	02.04.2024
BeiGene Germany GmbH	04.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2024
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*	06.04.2024

\* verfristet

### 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
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Hr. Dr. Bergner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Schlaphoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Eisai GmbH</b>						
Hr. Mann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Rottler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Milicic-Ouakili	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>BeiGene Germany GmbH</b>						
Fr. Dr. Reinart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Maier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Arnold	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	<i>05.04.2024</i>
Stellungnahme zu	<i>Durvalumab (IMFINZI®) Monotherapie – Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1009</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 15.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG7 zum Wirkstoff Durvalumab (IMFINZI®, Monotherapie) in der Indikation fortgeschrittenes oder nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom Stellung (uHCC)8·9.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p><u>Allgemeine Aspekte</u></p> <p>IMFINZI® als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1].</p> <p>Unter Behandlung mit Durvalumab zeigt sich in der pivotalen Zulassungsstudie HIMALAYA im Vergleich zu Sorafenib – dem ehemaligen, langjährigen Therapiestandard – eine statistische Nicht-Unterlegenheit im Gesamtüberleben. Durvalumab weist dabei ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf [2]. Die Verschlechterung der patientenberichteten klinisch relevanten Symptome, der Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität tritt unter Durvalumab-Behandlung im Vergleich zu Sorafenib verzögert auf [3].</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Kurzfassung der Bewertung:</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> <p>„Imfinzi als Monotherapie 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>a) <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 als Monotherapie:</p> <p>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</p>

7 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

8 Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1009

9 Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Durvalumab seit Februar 2023 auch in Kombination mit Tremelimumab zugelassen. Für die Kombinationstherapie ist die Nutzenbewertung bereits abgeschlossen (Vorgangsnummern: 2023-04-01-D-922 und 2023-04-01-D-924).

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Nutzenbewertung von Durvalumab in der Indikation uHCC (Erstlinie)</u></p> <p>AstraZeneca hat für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab einen indirekten Vergleich nach Bucher vorgelegt<sup>10</sup>. Gegenüber der zVT zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied (HR<sub>11</sub>: 1,30 [0,98;1,72]; p=0,0639). Die aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit erlauben aufgrund methodischer Limitationen keine Ableitung eines Zusatznutzens für Durvalumab.</p> <p>In der Gesamtschau wird gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein <b>Zusatznutzen nicht beansprucht</b>. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG.</p> <p>Hinsichtlich der spezifischen Aspekte der Nutzenbewertung geht AstraZeneca auf Folgendes ergänzend zum vorgelegten Dossier ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeit-Follow-up-Daten für Durvalumab in der Indikation uHCC (Erstlinie)</li> <li>• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Blutungsereignisse in der HIMALAYA-Studie</li> </ul>	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab (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 bewertungsrelevanter Unterschied.</p> <p>Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für die</p>

<sup>10</sup> 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].

<sup>11</sup> Hazard Ratio

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab (Monotherapie) 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>Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Januar 2025 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird Auswertungen in Bezug auf die mit dem vorliegenden Beschluss geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie vorzulegen.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

## 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)
I.28	<p><b>Langzeit-Follow-up-Daten für Durvalumab in der Indikation uHCC (Erstlinie)</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u>  <i>„Der pU legt für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUEs Analysen zum 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 und zum 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 vor. Der 4. Datenschnitt zu den explorativen Langzeit-Follow-up-Daten wurde erst in Protokoll Version 7 vom 22.09.2021, 1 Monat nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens, spezifiziert. Da dieser Datenschnitt nicht präspezifiziert war, werden die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u>            Für die pivotale HIMALAYA-Studie liegen zwei maßgebliche Datenschnitte vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Finale Analyse des Gesamtüberlebens</b> (36 Monate nach Randomisierung, 27.08.2021)<sup>12</sup></li> <li>2. <b>Langzeit-Follow-up</b> (48 Monate nach Randomisierung, 23.01.2023)<sup>13</sup></li> </ol>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Beschreibung der Studie HIMALAYA</p> <p>[...]</p> <p>Für die Studie HIMALAYA liegen insgesamt 4 Datenschnitte vor:</p>

<sup>12</sup> Geplant nach 515 Todesfällen in den Studienarmen Tremelimumab + Durvalumab und Sorafenib (zusammen)

<sup>13</sup> Explorative Analyse, bis zu 90 Tage nach letzter Dosis

<p>Aus Sicht von AstraZeneca ist im vorliegenden Verfahren der jüngste Datenschnitt, d. h. das Langzeit-Follow-up der HIMALAYA-Studie, für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p><u>Relevanz des Langzeit-Follow-up in der Indikation uHCC:</u> Der aktuelle Datenschnitt (Langzeit-Follow-up) der HIMALAYA-Studie – mit der bisher längsten Nachbeobachtungszeit in einer Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC – umfasst Daten von Randomisierung bis zu Monat 48 [5, 6].</p> <p>Das uHCC ist trotz substanzieller klinischer Fortschritte im Bereich der systemischen Therapien noch heute eine Erkrankung, die mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert ist [7]. Die Krebserkrankung entwickelt sich oftmals in Folge einer Lebererkrankung (z. B. einer Leberzirrhose), die nicht nur die Prognose der Patient:innen zusätzlich verschlechtert, sondern auch die Wahl der Therapie stark limitieren kann. Neue, sichere Therapieoptionen mit einem langanhaltenden Effekt auf das Überleben sind von unmittelbarer Patientenrelevanz und von höchster klinischer Bedeutung. Das Langzeit-Follow-up der HIMALAYA-Studie erlaubt die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Therapie-Regimes zur Behandlung des uHCC nach 48 Monaten und ist entsprechend von besonderem klinischem Interesse.</p> <p>Die HIMALAYA-Studie zeigt, dass Durvalumab gegenüber Sorafenib auch nach 48 Monaten (4 Jahren) statistisch nicht unterlegen ist (HR [95%-KI] 0,86 [0,73;1,01]; p=0,0668). Gegenüber dem vorherigen Datenschnitt traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Insgesamt bestätigt das Langzeit-Follow-up die Daten des vorherigen Datenschnitts: Im indirekten Vergleich mit der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt sich zu Monat 48 kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (HR [95%-KI] 1,30 [0,98;1,72]; p=0,0639; cf. Tabelle 1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt 02.09.2019: Interimsanalyse für objektive Ansprechraten und Dauer des Ansprechens</li> <li>• 2. Datenschnitt 22.05.2020: Interimsanalyse für Gesamtüberleben</li> <li>• 3. Datenschnitt 27.08.2021: finale Analyse des Gesamtüberlebens</li> <li>• 4. Datenschnitt 23.01.2023: explorative Langzeit-Follow-up-Daten zu Gesamtüberleben und SUE</li> </ul> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUE wurden im Dossier Analysen zum 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 und zum 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 vorgelegt. Da der 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 nicht präspezifiziert war (Spezifizierung in Protokoll-Version 7 vom 22.9.2021 nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens), wurden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
--	---

<sup>14</sup> Konfidenzintervall

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigt sich zu Monat 48 ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis (cf. Tabelle 1).

*Tabelle 1:* Adjustierter indirekter Vergleich von Durvalumab gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auf Basis der Daten zu Monat 36 und Monat 48 (Langzeit-Follow-up) der HIMALAYA-Studie

Endpunkt	HIMALAYA (Durvalumab Monotherapie)	IMbrave150 (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab)	Indirekter Vergleich Durvalumab Monotherapie vs. IMbrave150
<b>Gesamtüberleben zu 36 Monaten</b>			
HR [95% KI]; p-Wert	0,86 [0,73; 1,01]; 0,0675 <sup>a</sup>	0,66 [0,52; 0,83]; <0,001 <sup>b</sup>	1,30 [0,98; 1,72]; 0,0639
<b>Gesamtüberleben zu Monat 48 (Langzeit-Follow-up)</b>			
HR [95% KI]; p-Wert	0,86 [0,73; 1,01]; 0,0668 <sup>c</sup>	0,66 [0,52; 0,83]; <0,001 <sup>b</sup>	1,30 [0,98; 1,72]; 0,0639
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zu Monat 36</b>			
HR [95% KI]; p-Wert	0,91 [0,70; 1,18]; 0,4625 <sup>d</sup>	1,10 [0,80; 1,51]; 0,5698 <sup>e</sup>	0,83 [0,55; 1,25]; 0,3644
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zu Monat 48 (Langzeit-Follow-up)</b>			
HR [95% KI]; p-Wert	0,95 [0,73; 1,23] 0,6773 <sup>c,f</sup>	1,10 [0,80; 1,51]; 0,5698 <sup>e</sup>	0,86 [0,57; 1,30] 0,4821
a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 27. August 2021 b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 31. August 2020 c: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 23. Januar 2023 d: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 27. August 2021 e: Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Kohorte); Datenschnitt: 29. November 2019 (Globale Studienpopulation) und 29. August 2019 (China-Kohorte) f: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 23. Januar 2023			

Vorgeschlagene Änderung:

Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung und der unmittelbaren Patientenrelevanz sollten die Daten des Langzeit-Follow-up für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

I.10  
I.43/44

**Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Blutungsereignisse in der HIMALAYA-Studie**

IQWiG-Nutzenbewertung:

*Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den beiden*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens  
Nebenwirkungen  
[...]

<p><i>Studien HIMALAYA und IMbrave150 wird für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet. Für die Endpunkte Patient-reported Outcome (PRO)-CTCAE, immunvermittelte UEs und Blutungen liegen darüber hinaus keine bzw. keine geeigneten Daten vor. Somit liegen für den indirekten Vergleich keine geeigneten Daten zu UE-Endpunkten vor.</i></p> <p><i>Der pU legt keine indirekten Vergleiche für den Endpunkt immunvermittelte UEs vor, da aufgrund der studienindividuellen Definition in den eingehenden Studien ein Vergleich nicht zielführend sei. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht, da eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien fehlt. Darüber hinaus beschreibt der pU korrekterweise, dass für die Studie IMbrave150 u. a. aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Analyse der immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vorliegen. Dies entbindet den pU jedoch nicht davon, die Operationalisierung und Ergebnisse der immunvermittelten UEs für die Studie HIMALAYA vorzulegen, die in Modul 4 A gänzlich fehlen. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.</i></p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> Die Zulassung von Durvalumab in der Indikation uHCC (Erstlinie) erfolgte auf Basis der HIMALAYA-Studie, in der sowohl immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UE) als auch Blutungsereignisse umfassend erhoben und evaluiert wurden. Da der Vergleichsarm der Studie (Sorafenib) nicht der vom G-BA festgelegten zVT (Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) entspricht, sind die Studiendaten für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet. Daher wurde auf eine Darstellung dieser Daten in Modul 4 verzichtet, sie wurden jedoch als Teil des Studienberichts in Modul 5 mit dem Nutzendossier zu Durvalumab eingereicht. Um den Anmerkungen des IQWiG Rechnung zu tragen, werden die Daten im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme ergänzend dargestellt (cf.</p>	<p>PRO-CTCAE, Immunvermittelte UE und Blutungen</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.</p> <p>Die durch den pharmazeutischen Hersteller im Stellungnahmeverfahren zu den immunvermittelten UE und Blutungsereignissen nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt der HIMALAYA-Studie sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da Angaben zur Vergleichbarkeit der Operationalisierungen zwischen den Studien weiterhin fehlen.</p> <p>Darüber hinaus liegen für die Studie IMbrave150 u. a. aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Analyse der immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte UE wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p>Für die Endpunkte PRO-CTCAE, Blutungen sowie immunvermittelte UE liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.</p>
---	---

Anhang). Eine kurze Beschreibung der Operationalisierung sowie der zentralen Ergebnisse findet sich in den folgenden Abschnitten.

#### HIMALAYA-Studie: Immunvermittelte UE und Blutungsereignisse – Operationalisierung und Ergebnisse

##### *Operationalisierung der UE in der HIMALAYA-Studie*

Die Erhebung der UE (inkl. Blutungsereignisse) erfolgte in der HIMALAYA-Studie zu jeder Visite im 4-wöchigen Abstand (q4w) bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder dem Beginn einer Folgetherapie. Die immunvermittelten UE (imUE) wurden analog dazu erhoben. Ein imUE war definiert als ein UE von Speziellem Interesse (UESI), das mit der Gabe einer Studienmedikation assoziiert ist und dessen Auftreten mit einer immunvermittelten Ursache korreliert, ohne dass eine andere Ätiologie in Betracht kommt.

Da im Nutzendossier zu Atezolizumab in der Indikation uHCC (Erstlinie) keine detaillierten Auswertungen der imUE aus der IMbrave150 Studie vorliegen, konnte kein indirekter Vergleich gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde auf einen Vergleich der Operationalisierungen beider Studien im Dossier verzichtet.<sup>15</sup>

##### *Immunvermittelte UE – Ergebnisse HIMALAYA-Studie*

In der HIMALAYA-Studie traten imUE mit geringer Häufigkeit auf (Durvalumab 16,5% vs. Sorafenib: 8,0%; cf. Anhang Tabelle A 1). Die auftretenden imUE entsprachen den für diese Wirkstoffklasse bekannten/erwarteten Ereignissen/Kategorien. Generell handelte es sich bei den meisten imUE um niedrig-gradige Ereignisse (Durvalumab: 6,4% Grad 3/4 imUE, 5,2% schwerwiegende imUE vs. Sorafenib: 2,4% Grad 3/4 imUE, 1,1% schwerwiegende imUE). Die zwei häufigsten unter Durvalumab beobachteten imUE waren hepatische Ereignisse (6,7%) und Hypothyreose (4,9%; cf. Anhang Tabelle A 2). Weiterhin zeigten sich geringe

	<p>Abbruchraten aufgrund von imUE (Durvalumab: 2,6% vs. Sorafenib; 1,6%; cf. Anhang Tabelle A 1). Es traten keine fatalen imUE im Durvalumab-Arm auf.</p> <p><i>Blutungsereignisse – Ergebnisse HIMALAYA-Studie</i></p> <p>Da das uHCC regelhaft mit einer zugrundeliegenden Lebererkrankung einhergeht, sind hämorrhagische Ereignisse in dieser Indikation von besonderer klinischer Relevanz. Auch bei Patient:innen mit <i>Child-Pugh-A</i>, die in die HIMALAYA-Studie eingeschlossen wurden, besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen, insbesondere im gastrointestinalen Bereich [8]. Daher erfolgte im Rahmen der HIMALAYA-Studie eine umfassende Analyse aller Blutungsereignisse.</p> <p>In der HIMALAYA-Studie wurde im Vergleich zu Sorafenib keine Zunahme von Blutungsereignissen beobachtet. Im Durvalumab-Arm traten bei insgesamt 10,8% der Patient:innen hämorrhagische Ereignisse auf, im Sorafenib-Arm 15,0% (cf. Anhang Tabelle A 3). Die Mehrheit dieser Ereignisse war dabei von geringem Schweregrad (CTCAE16 Grad 1 und 2: Durvalumab 5,9%; Sorafenib 9,3%). Die drei häufigsten Blutungsereignisse im Durvalumab-Arm waren eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (1,5%), gastrointestinale Blutungen (1,3%) und erhöhte INR17-Werte (1,3%). Unter Durvalumab-Behandlung traten 6 Fälle von Blutungsereignissen mit Todesfolge auf, wobei kein Ereignis als behandlungsbedingt eingestuft wurde. Im Sorafenib-Arm gab es zwei fatale Blutungsereignisse, die kausal der Behandlung zugeschrieben wurden (cf. Anhang Tabelle A 4).</p>	
--	--	--

<sup>15</sup> In der IMbrave150 Studie wurden die imUE in einem anderen Erhebungsrhythmus erfasst (zu jeder Visite im 3-wöchigen Abstand (q3w)). Sowohl die Definition eines imUE als auch die für die Auswertung eingeschlossenen *Preferred Terms* und *Grouped Terms* unterscheiden sich von denen in der HIMALAYA-Studie.

<sup>16</sup> *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

<sup>17</sup> *International Normalized Ratio*

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cf.	vergleiche ( <i>confer</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	Hepatozelluläres Karzinom ( <i>Hepatocellular Carcinoma</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>
imUE	Immunvermitteltes UE
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PRO	Patienten-berichteter Fragebogen ( <i>Patient reported Outcome</i> )
PT	<i>Preferred Term</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q3w	<i>quaque 3 weeks</i> ; alle 3 Wochen
q4w	<i>quaque 4 weeks</i> ; alle 4 Wochen
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von Speziellem Interesse
uHCC	Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom ( <i>Unresectable HCC</i> )
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2024.
2. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022;1(8):EVIDoa2100070.
3. Sangro B, Galle PR, Kelley RK, Charoentum C, De Toni EN, Ostapenko Y, et al. Patient-reported outcomes from the phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16\_suppl):4074.
4. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Durvalumab (IMFINZI®) Modul 4A. Durvalumab Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7269/2023\\_12\\_13\\_Modul4A\\_Durvalumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7269/2023_12_13_Modul4A_Durvalumab.pdf). [Zugriff am: 04.04.2024]
5. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Annals of Oncology. 2024.
6. AstraZeneca. Himalaya Study (D419CC00002). Long Term Follow-Up 1. 2023.
7. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html). [Zugriff am: 04.04.2024]
8. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2019;10(1):1-21.

## I Anhang

Tabelle A 1: Gesamtraten der UESI und der immunvermittelten UE in der HIMALAYA-Studie (Datenschnitt 27. August 2021)

Himalaya (D419CC00002)

Page 1 of 4

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30 Adverse Events of Special and Possible Interest and Immune Mediated Adverse Events in any category (Safety analysis set)

AE Category	Number (%) of subjects <sup>a</sup>							
	AESI or AEPI	Durva 1500 mg (N=388)			imAE	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)		
		AESI	AEPI			AESI or AEPI	AESI	AEPI
Any AE	239 (61.6)	143 (36.9)	168 (43.3)	64 (16.5)	315 (81.2)	251 (64.7)	209 (53.9)	139 (35.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	70 (18.0)	15 (3.9)	56 (14.4)	25 (6.4)	104 (26.8)	50 (12.9)	63 (16.2)	49 (12.6)
Any SAE (including events with outcome = death)	28 (7.2)	15 (3.9)	13 (3.4)	20 (5.2)	58 (14.9)	42 (10.8)	17 (4.4)	41 (10.6)
Any AE with outcome = death	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	9 (2.3)	7 (1.8)	2 (0.5)	6 (1.5)
Any AE, possibly related to treatment <sup>b</sup>	151 (38.9)	96 (24.7)	87 (22.4)	58 (14.9)	260 (67.0)	211 (54.4)	143 (36.9)	134 (34.5)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment <sup>b</sup>	40 (10.3)	13 (3.4)	28 (7.2)	24 (6.2)	80 (20.6)	45 (11.6)	41 (10.6)	49 (12.6)
Any SAE, possibly related to treatment <sup>b</sup>	22 (5.7)	13 (3.4)	9 (2.3)	19 (4.9)	50 (12.9)	40 (10.3)	11 (2.8)	41 (10.6)
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment <sup>b</sup>	0	0	0	0	7 (1.8)	6 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.5)

<sup>a</sup> Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. subjects with events in more than one category are counted in each of those categories.

<sup>b</sup> Possibly related to any of the study treatments, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

<sup>c</sup> AEs on the AE eCRF page with Action taken = 'Drug permanently discontinued' for at least one treatment. Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to the date of initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Infusion related reaction are not included in this table.

Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.

Missing responses are counted as related. SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.

Percentages are calculated from number of subjects in the treatment group (N). CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/imae007.sas imae007fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwx463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

**Table 14.3.2.30 Adverse Events of Special and Possible Interest and Immune Mediated Adverse Events in any category (Safety analysis set)**

AE Category	Number (%) of subjects <sup>a</sup>							
	AESI or AEPI	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)			Sora 400 mg BID (N=374)			
		AESI	AEPI	imAE	AESI or AEPI	AESI	AEPI	imAE
Any AE	112 (73.7)	85 (55.9)	68 (44.7)	53 (34.9)	269 (71.9)	221 (59.1)	138 (36.9)	30 (8.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	31 (20.4)	13 (8.6)	22 (14.5)	19 (12.5)	69 (18.4)	31 (8.3)	40 (10.7)	9 (2.4)
Any SAE (including events with outcome = death)	22 (14.5)	17 (11.2)	7 (4.6)	17 (11.2)	24 (6.4)	16 (4.3)	9 (2.4)	4 (1.1)
Any AE with outcome = death	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (1.1)	0	4 (1.1)	0
Any AE, possibly related to treatment <sup>b</sup>	90 (59.2)	72 (47.4)	44 (28.9)	49 (32.2)	224 (59.9)	192 (51.3)	87 (23.3)	21 (5.6)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment <sup>b</sup>	25 (16.4)	13 (8.6)	15 (9.9)	18 (11.8)	50 (13.4)	28 (7.5)	24 (6.4)	9 (2.4)
Any SAE, possibly related to treatment <sup>b</sup>	19 (12.5)	16 (10.5)	5 (3.3)	16 (10.5)	17 (4.5)	13 (3.5)	5 (1.3)	4 (1.1)
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment <sup>b</sup>	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

<sup>a</sup> Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. subjects with events in more than one category are counted in each of those categories.

<sup>b</sup> Possibly related to any of the study treatments, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

<sup>c</sup> AEs on the AE eCRF page with Action taken = 'Drug permanently discontinued' for at least one treatment. Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to the date of initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Infusion related reaction are not included in this table.

Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.

Missing responses are counted as related. SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.

Percentages are calculated from number of subjects in the treatment group (N). CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/imae007.sas imae007fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30 Adverse Events of Special and Possible Interest and Immune Mediated Adverse Events in any category (Safety analysis set)

AE Category	Number (%) of subjects <sup>a</sup>							
	AESI or AEPI	Durva 1500 mg (N=388)			Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)			imAE
		AESI	AEPI	imAE	AESI or AEPI	AESI	AEPI	
Received systemic corticosteroids	45 (11.6)	24 (6.2)	25 (6.4)	42 (10.8)	98 (25.3)	76 (19.6)	31 (8.0)	96 (24.7)
Received high dose steroids	38 (9.8)	19 (4.9)	22 (5.7)	37 (9.5)	79 (20.4)	59 (15.2)	24 (6.2)	78 (20.1)
Received endocrine therapy	27 (7.0)	23 (5.9)	4 (1.0)	26 (6.7)	68 (17.5)	65 (16.8)	4 (1.0)	66 (17.0)
Received other immunosuppressants	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	15 (3.9)	10 (2.6)	5 (1.3)	14 (3.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment <sup>c</sup>	13 (3.4)	7 (1.8)	6 (1.5)	10 (2.6)	29 (7.5)	22 (5.7)	9 (2.3)	22 (5.7)
Event outcome resolved	125 (32.2)	90 (23.2)	85 (21.9)	21 (5.4)	178 (45.9)	155 (39.9)	114 (29.4)	64 (16.5)
Event outcome not resolved	113 (29.1)	53 (13.7)	82 (21.1)	43 (11.1)	129 (33.2)	90 (23.2)	93 (24.0)	70 (18.0)

<sup>a</sup> Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. subjects with events in more than one category are counted in each of those categories.

<sup>b</sup> Possibly related to any of the study treatments, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

<sup>c</sup> AEs on the AE eCRF page with Action taken = 'Drug permanently discontinued' for at least one treatment. Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to the date of initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Infusion related reaction are not included in this table.

Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.

Missing responses are counted as related. SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.

Percentages are calculated from number of subjects in the treatment group (N). CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/imae007.sas imae007fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

AstraZeneca  
Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30 Adverse Events of Special and Possible Interest and Immune Mediated Adverse Events in any category (Safety analysis set)

AE Category	Number (%) of subjects <sup>a</sup>							
	AESI or AEPI	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)			Sora 400 mg BID (N=374)			imAE
		AESI	AEPI	imAE	AESI or AEPI	AESI	AEPI	
Received systemic corticosteroids	38 (25.0)	28 (18.4)	13 (8.6)	36 (23.7)	18 (4.8)	15 (4.0)	4 (1.1)	16 (4.3)
Received high dose steroids	30 (19.7)	21 (13.8)	12 (7.9)	29 (19.1)	9 (2.4)	6 (1.6)	4 (1.1)	7 (1.9)
Received endocrine therapy	22 (14.5)	21 (13.8)	1 (0.7)	22 (14.5)	16 (4.3)	13 (3.5)	3 (0.8)	13 (3.5)
Received other immunosuppressants	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment <sup>c</sup>	11 (7.2)	8 (5.3)	3 (2.0)	8 (5.3)	21 (5.6)	14 (3.7)	10 (2.7)	6 (1.6)
Event outcome resolved	58 (38.2)	48 (31.6)	34 (22.4)	21 (13.8)	160 (42.8)	147 (39.3)	79 (21.1)	17 (4.5)
Event outcome not resolved	52 (34.2)	36 (23.7)	33 (21.7)	32 (21.1)	105 (28.1)	74 (19.8)	55 (14.7)	13 (3.5)

<sup>a</sup> Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. subjects with events in more than one category are counted in each of those categories.

<sup>b</sup> Possibly related to any of the study treatments, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

<sup>c</sup> AEs on the AE eCRF page with Action taken = 'Drug permanently discontinued' for at least one treatment. Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to the date of initiation of the first subsequent anti-cancer therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Infusion related reaction are not included in this table.

Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.

Missing responses are counted as related. SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.

Percentages are calculated from number of subjects in the treatment group (N). CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/imae007.sas imae007fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

Tabelle A 2: Immunvermittelte UE nach PT und Einordnung in CTCAE-Schweregrade, inkl. behandlungsbedingter imUE (Datenschnitt 27. August 2021)

Himalaya (D419CC00002)

Page 1 of 16

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30.3.1 Immune Mediated Adverse Events by AESI/AEPI group, Preferred Term, and Maximum Grade (Safety analysis set)

AESI/AEPI Category/ MedDRA Preferred Term	Durva 1500 mg (N=388)					Treatment Related <sup>a</sup>				
	Any AE	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3	Any AE	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3
Pneumonitis	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Interstitial lung disease	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Pneumonitis	2 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
Hepatic events	26 (6.7)	16 (4.1)	1 (0.3)	0	17 (4.4)	25 (6.4)	16 (4.1)	1 (0.3)	0	17 (4.4)
Alanine aminotransferase increased	14 (3.6)	5 (1.3)	0	0	5 (1.3)	14 (3.6)	5 (1.3)	0	0	5 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased	14 (3.6)	8 (2.1)	0	0	8 (2.1)	14 (3.6)	8 (2.1)	0	0	8 (2.1)
Autoimmune hepatitis	2 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	5 (1.3)	5 (1.3)	0	0	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	0	0	5 (1.3)
Hepatitis	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Transaminases increased	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0

<sup>a</sup> As assessed by the investigator. Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Infusion /Hypersensitivity reactions are not included in this table.

AESI = AE of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tf/prod/program/imae006.sas imae006fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30.3.1 Immune Mediated Adverse Events by AESI/AEPI group, Preferred Term, and Maximum Grade (Safety analysis set)

AESI/AEPI Category/ MedDRA Preferred Term	Durva 1500 mg (N=388)									
	Treatment Related <sup>a</sup>									
	Any AE	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3	Any AE	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3
Diarrhoea/Colitis	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Colitis	2 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	6 (1.5)	3 (0.8)	0	0	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)
Adrenal insufficiency	6 (1.5)	3 (0.8)	0	0	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Hyperthyroid events	4 (1.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	4 (1.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	0	0	0	0
Hypophysitis	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0

<sup>a</sup> As assessed by the investigator. Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Infusion /Hypersensitivity reactions are not included in this table.

AESI = AE of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ima06.sas imae006fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30.3.1 Immune Mediated Adverse Events by AESI/AEPI group, Preferred Term, and Maximum Grade (Safety analysis set)

AESI/AEPI Category/ MedDRA Preferred Term	Durva 1500 mg (N=388)										
	Any AE	Treatment Related <sup>a</sup>					Any AE	Treatment Related <sup>a</sup>			
		CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3	CTCAE Grade 3		CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3	
Hypothyroid events	19 (4.9)	0	0	0	0	16 (4.1)	0	0	0	0	
Blood thyroid stimulating hormone increased	3 (0.8)	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0	0	
Hypothyroidism	15 (3.9)	0	0	0	0	13 (3.4)	0	0	0	0	
Primary hypothyroidism	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Thyroxine decreased	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Thyroiditis	2 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	
Autoimmune thyroiditis	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Thyroiditis	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Dermatitis/Rash	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	
Dermatitis	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Dermatitis psoriasiform	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Rash	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	

<sup>a</sup> As assessed by the investigator. Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Infusion /Hypersensitivity reactions are not included in this table.

AESI = AE of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/imae006.sas imae006fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.2.30.3.1 Immune Mediated Adverse Events by AESI/AEPI group, Preferred Term, and Maximum Grade (Safety analysis set)

AESI/AEPI Category/ MedDRA Preferred Term	Durva 1500 mg (N=388)										
							Treatment Related <sup>a</sup>				
	Any AE	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3	Any AE	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4	CTCAE Grade 5	CTCAE Grade ≥3	
Pancreatic events	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	
Lipase increased	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	
Pancreatitis	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	
Other rare/miscellaneous	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	
Arthralgia	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	

<sup>a</sup> As assessed by the investigator. Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AESI terms of Infusion /Hypersensitivity reactions are not included in this table.

AESI = AE of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tif/prod/program/ima06.sas ima06fa.rtf 08NOV2021:16:39 kwxd463

Tabelle A 3: Blutungsereignisse nach PT und Einordnung in CTCAE-Schweregrade (Datenschnitt 27. August 2021)

Himalaya (D419CC00002)

Page 1 of 14

**AstraZeneca**  
**Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002**  
**Data Cut-Off: 27AUG2021**

**Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)**

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Subjects with Hemorrhage Disorder (SMQ)	Total	42 (10.8)	44 (11.3)	19 (12.5)	56 (15.0)
	Grade 1	16 (4.1)	12 (3.1)	9 (5.9)	24 (6.4)
	Grade 2	7 (1.8)	9 (2.3)	3 (2.0)	11 (2.9)
	Grade 3	13 (3.4)	14 (3.6)	5 (3.3)	15 (4.0)
	Grade 4	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 5	6 (1.5)	8 (2.1)	1 (0.7)	5 (1.3)
	Grade >=3	19 (4.9)	23 (5.9)	7 (4.6)	21 (5.6)
	Grade 3-4	13 (3.4)	15 (3.9)	6 (3.9)	16 (4.3)
Activated partial thromboplastin time prolonged	Total	6 (1.5)	1 (0.3)	0	3 (0.8)
	Grade 1	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
	Grade 2	2 (0.5)	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade >=3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3-4	1 (0.3)	0	0	0
Anal haemorrhage	Total	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to

and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwx463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Anal haemorrhage	Grade $\geq$ 3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3-4	1 (0.3)	0	0	0
Bleeding varicose vein	Total	2 (0.5)	0	0	0
	Grade 5	2 (0.5)	0	0	0
	Grade $\geq$ 3	2 (0.5)	0	0	0
Cerebral haematoma	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 5	0	0	0	1 (0.3)
	Grade $\geq$ 3	0	0	0	1 (0.3)
Cerebral haemorrhage	Total	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 5	0	1 (0.3)	0	0
	Grade $\geq$ 3	0	1 (0.3)	0	0
Chest wall haematoma	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade $\geq$ 3	0	0	0	1 (0.3)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to

and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwx463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Chest wall haematoma	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Coagulopathy	Total	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade >=3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Confusion	Total	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.3)
Duodenal ulcer haemorrhage	Total	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 5	0	0	0	1 (0.3)
	Grade >=3	0	0	0	1 (0.3)
Enterocolitis haemorrhagic	Total	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Enterocolitis haemorrhagic	Grade >=3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3-4	0	1 (0.3)	0	0
Epistaxis	Total	4 (1.0)	6 (1.5)	4 (2.6)	12 (3.2)
	Grade 1	4 (1.0)	4 (1.0)	3 (2.0)	11 (2.9)
	Grade 2	0	2 (0.5)	1 (0.7)	0
	Grade 5	0	0	0	1 (0.3)
	Grade >=3	0	0	0	1 (0.3)
Gastric ulcer haemorrhage	Total	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 5	0	1 (0.3)	0	0
	Grade >=3	0	1 (0.3)	0	0
Gastric varices haemorrhage	Total	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	2 (0.5)	0	0	0
	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade >=3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3-4	0	1 (0.3)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m sas ae003mafa rtf 08NOV2021-16:43 kvxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Gastritis haemorrhagic	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 2	0	0	0	1 (0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	Total	5 (1.3)	7 (1.8)	0	5 (1.3)
	Grade 1	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	3 (0.8)	0	4 (1.1)
	Grade 5	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
	Grade ≥=3	3 (0.8)	4 (1.0)	0	4 (1.1)
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	Total	0	3 (0.8)	0	0
	Grade 3	0	3 (0.8)	0	0
	Grade ≥=3	0	3 (0.8)	0	0
	Grade 3-4	0	3 (0.8)	0	0
Gingival bleeding	Total	0	0	0	5 (1.3)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Gingival bleeding	Grade 1	0	0	0	5 (1.3)
Haematemesis	Total	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
	Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
	Grade 4	0	1 (0.3)	0	0
	Grade ≥3	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Haematochezia	Total	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.7)	0
	Grade 1	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.7)	0
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade ≥3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3-4	1 (0.3)	0	0	0
Haematoma	Total	0	0	2 (1.3)	1 (0.3)
	Grade 1	0	0	2 (1.3)	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to

and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Haematoma	Grade 2	0	0	0	1 (0.3)
Haematuria	Total	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (1.3)	6 (1.6)
	Grade 1	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.3)	3 (0.8)
	Grade 2	1 (0.3)	0	0	2 (0.5)
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥=3	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	1 (0.3)	0	0	0
Haemoglobin decreased	Total	0	0	0	2 (0.5)
	Grade 3	0	0	0	2 (0.5)
	Grade ≥=3	0	0	0	2 (0.5)
	Grade 3-4	0	0	0	2 (0.5)
Haemoperitoneum	Total	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 4	0	0	0	1 (0.3)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tif/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Haemoperitoneum	Grade >=3	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Haemoptysis	Total	3 (0.8)	0	0	3 (0.8)
	Grade 1	2 (0.5)	0	0	3 (0.8)
	Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Haemorrhage	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 2	0	0	0	1 (0.3)
Haemorrhage intracranial	Total	0	2 (0.5)	0	0
	Grade 5	0	2 (0.5)	0	0
	Grade >=3	0	2 (0.5)	0	0
Haemorrhagic ascites	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 2	0	0	0	1 (0.3)
Haemorrhoidal haemorrhage	Total	0	0	0	1 (0.3)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Haemorrhoidal haemorrhage	Grade 1	0	0	0	1 (0.3)
Hepatic haemorrhage	Total	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade ≥3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3-4	1 (0.3)	0	0	0
Hypoprothrombinaemia	Total	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 1	0	1 (0.3)	0	0
Internal haemorrhage	Total	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 5	0	1 (0.3)	0	0
	Grade ≥3	0	1 (0.3)	0	0
International normalised ratio increased	Total	5 (1.3)	7 (1.8)	3 (2.0)	5 (1.3)
	Grade 1	2 (0.5)	3 (0.8)	0	2 (0.5)
	Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.7)	3 (0.8)
	Grade 3	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.3)	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
International normalised ratio increased	Grade ≥=3	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.3)	0
	Grade 3-4	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.3)	0
Intestinal haemorrhage	Total	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 5	0	0	1 (0.7)	0
	Grade ≥=3	0	0	1 (0.7)	0
Intra-abdominal haemorrhage	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥=3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Lower gastrointestinal haemorrhage	Total	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade ≥=3	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3-4	1 (0.3)	0	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tif/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Melaena	Total	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (0.8)
	Grade 1	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	2 (0.5)
	Grade ≥=3	0	0	0	2 (0.5)
	Grade 3-4	0	0	0	2 (0.5)
Oesophageal varices haemorrhage	Total	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (2.0)	2 (0.5)
	Grade 3	3 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 4	0	0	2 (1.3)	0
	Grade 5	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	Grade ≥=3	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (2.0)	2 (0.5)
	Grade 3-4	3 (0.8)	0	3 (2.0)	1 (0.3)
Petechiae	Total	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
	Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
Postmenopausal haemorrhage	Total	0	1 (0.3)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_ttf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Postmenopausal haemorrhage	Grade 1	0	1 (0.3)	0	0
Prothrombin time prolonged	Total	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade ≥=3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	0
Purpura	Total	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
	Grade 1	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
	Grade 2	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Rectal haemorrhage	Total	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.7)	0
	Grade 1	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
	Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
Shock haemorrhagic	Total	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade ≥=3	0	0	1 (0.7)	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003maf.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Shock haemorrhagic	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	0
Small intestinal haemorrhage	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥=3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Tumour haemorrhage	Total	0	2 (0.5)	0	0
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade ≥=3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3-4	0	1 (0.3)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	Total	3 (0.8)	7 (1.8)	0	4 (1.1)
	Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
	Grade 3	1 (0.3)	5 (1.3)	0	2 (0.5)
	Grade 5	0	1 (0.3)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tif/prod/program/ae003m.sas ae003mfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.6 Other significant AEs with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Upper gastrointestinal haemorrhage	Grade >=3	1 (0.3)	6 (1.5)	0	2 (0.5)
	Grade 3-4	1 (0.3)	5 (1.3)	0	2 (0.5)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mafa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

Tabelle A 4: Behandlungsbedingte Blutungsereignisse nach PT und Einordnung in CTCAE-Schweregrade (Datenschnitt 27. August 2021)

Himalaya (D419CC00002)

Page 1 of 6

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.7 Other significant AEs possibly related to investigational product with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage by SMQ, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Subjects with Hemorrhage Disorder (SMQ)	Total	3 (0.8)	7 (1.8)	3 (2.0)	18 (4.8)
	Grade 1	1 (0.3)	4 (1.0)	0	8 (2.1)
	Grade 2	2 (0.5)	1 (0.3)	0	4 (1.1)
	Grade 3	0	2 (0.5)	3 (2.0)	3 (0.8)
	Grade 4	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 5	0	0	0	2 (0.5)
	Grade ≥=3	0	2 (0.5)	3 (2.0)	6 (1.6)
	Grade 3-4	0	2 (0.5)	3 (2.0)	4 (1.1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	Total	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 1	0	1 (0.3)	0	0
Cerebral haematoma	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 5	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥=3	0	0	0	1 (0.3)
Epistaxis	Total	0	0	0	4 (1.1)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each SMQ/ preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by SMQ and alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tif/prod/program/ae003m.sas ae003mbfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.7 Other significant AEs possibly related to investigational product with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage by SMQ, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Epistaxis	Grade 1	0	0	0	4 (1.1)
Gastrointestinal haemorrhage	Total	0	0	0	3 (0.8)
	Grade 2	0	0	0	2 (0.5)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥=3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Gingival bleeding	Total	0	0	0	2 (0.5)
	Grade 1	0	0	0	2 (0.5)
Haematoma	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 2	0	0	0	1 (0.3)
Haematuria	Total	0	0	0	2 (0.5)
	Grade 1	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 5	0	0	0	1 (0.3)

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each SMQ/ preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by SMQ and alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to

and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tif/prod/program/ae003m.sas ae003mbfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.7 Other significant AEs possibly related to investigational product with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage by SMQ, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Haematuria	Grade ≥3	0	0	0	1 (0.3)
Haemoglobin decreased	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Haemoperitoneum	Total	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 4	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥3	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Haemoptysis	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 1	0	0	0	1 (0.3)
International normalised ratio increased	Total	0	4 (1.0)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each SMQ/ preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by SMQ and alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to

and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mbfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwx4d463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.7 Other significant AEs possibly related to investigational product with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage by SMQ, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
International normalised ratio increased	Grade 1	0	2 (0.5)	0	0
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade ≥3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3-4	0	1 (0.3)	0	0
Intra-abdominal haemorrhage	Total	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade ≥3	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3-4	0	0	0	1 (0.3)
Melaena	Total	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Oesophageal varices haemorrhage	Total	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade ≥3	0	0	1 (0.7)	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each SMQ/ preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by SMQ and alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m sas ae003mbfa rtf 08NOV2021 16:43 kuxrd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.7 Other significant AEs possibly related to investigational product with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage by SMQ, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Oesophageal varices haemorrhage	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	0
Prothrombin time prolonged	Total	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade ≥=3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	0
Purpura	Total	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)
	Grade 1	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
	Grade 2	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
Shock haemorrhagic	Total	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade ≥=3	0	0	1 (0.7)	0
	Grade 3-4	0	0	1 (0.7)	0
Tumour haemorrhage	Total	0	1 (0.3)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each SMQ/ preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by SMQ and alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mbfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

AstraZeneca  
 Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Protocol D419CC00002  
 Data Cut-Off: 27AUG2021

Table 14.3.6.7 Other significant AEs possibly related to investigational product with Standardized MedDRA Query of Hemorrhage by SMQ, preferred term and maximum reported CTCAE grade (Safety analysis set)

SMQ / MedDRA Preferred term	Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of subjects <sup>a</sup>			
		Durva 1500 mg (N=388)	Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg (N=388)	Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg (N=152)	Sora 400 mg BID (N=374)
Tumour haemorrhage	Grade 3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade ≥3	0	1 (0.3)	0	0
	Grade 3-4	0	1 (0.3)	0	0

<sup>a</sup> Each subject has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each SMQ/ preferred term.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by SMQ and alphabetical PT and then maximum grade.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 subjects in group 'Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and 0 subjects in group 'Sora 400 mg BID'.

Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

This table is based on a subset of Preferred Terms from the Haemorrhages SMQ MedDRA v23.1.

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/ae003m.sas ae003mbfa.rtf 08NOV2021:16:43 kwxd463

## 5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	27. März 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab/ IMFINZI® Verfahrensnummer: 2023-12-15-D-1009
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib), welcher zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zugelassen ist.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst u.a.:</p> <p>„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.“ (Eisai 2023)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von IMFINZI® (Wirkstoff Durvalumab) im Anwendungsgebiet des hepatozellulären Karzinoms betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Durvalumab legt der G-BA unter anderem die folgende Fragestellung 2 fest: „erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh B (IQWiG 2024).</p> <p>Für diese Fragestellung wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) <i>Best supportive Care</i> (BSC) seitens des G-BA definiert. Als BSC wird dabei die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <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 als Monotherapie:</p> <p>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die aktuelle Version der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome von August 2023 sieht für Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) bei einer Eignung für eine systemische Therapie BSC nicht als alleinige Behandlungsoption vor, sondern lässt ebenfalls die Möglichkeit offen, Patienten mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, entweder Sorafenib oder eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1 Antikörper anzubieten (AWMF DKG und DKH 2023).</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Eisai bittet den G-BA die obigen Ausführungen für seine Beschlussfassung zur Kenntnis zu nehmen.</p>	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li></ul> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Best-Supportive Care</li></ul> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem 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. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib oder mit einem anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab/ Pembrolizumab) angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für beide Therapieoptionen lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Zudem sind anti-PD-1-Antikörper nicht im Anwendungsgebiet zugelassen. Sorafenib und anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit wird 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, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai 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:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. AWMF DKG und DKH (2023). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 4.0. 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>. Abgerufen am 26.03.2024.
2. Eisai (2023). Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand November 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 26.03.2024.
3. IQWiG (2024). Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0. 08.03.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7270/2023-12-15\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Durvalumab\\_D-1009.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7270/2023-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Durvalumab_D-1009.pdf). Abgerufen am 26.03.2024.

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	02.04.2024
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®) Vorgangsnummer: 2023-12-15-D-1009 AstraZeneca GmbH Angezeigt als Monotherapie 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 15.03.24 wurde die Nutzenbewertung zu Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Als Monotherapie beim hepatozellulären Karzinom [HCC], Erstlinientherapie) veröffentlicht (1).</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 zu folgendem Punkt der Nutzenbewertung von Durvalumab Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie &amp; indirekter Vergleich (Seiten 2-3)</li> </ul>	<p>Die einleitenden 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 internationalen Leitlinien (2–4) als auch im Versorgungsalltag (5) als Standard 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.</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</p>	<p>Zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <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 als Monotherapie:</p> <p>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</p> <p>oder</p> <p>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib bewertet und stellt im Verfahren zu Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom [HCC], Erstlinientherapie) in Kombination mit Tremelimumab (und vice versa) mit Beschluss vom 05.10.2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (6, 7).</p> <p>Im Nutzendossier für Durvalumab 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 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>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie: – Best-Supportive Care</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV: [...]</p> <p>Gemäß der vorliegenden Leitlinien 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>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>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. Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab +</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.</p> <p>Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. Laut den Leitlinien wird den Therapieoptionen Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benennen in ihrer schriftlichen Stellungnahme die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard. 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. 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, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und werden als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem 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. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib oder mit einem anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab/ Pembrolizumab)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für beide Therapieoptionen lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Zudem sind anti-PD-1-Antikörper nicht im Anwendungsgebiet zugelassen. Sorafenib und anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Somit wird 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, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HIMALAYA auf der Seite von Durvalumab und die Studie IMbrave150 auf der Seite von Atezolizumab + Bevacizumab ein.</p> <p>[...]</p> <p>Zum indirekten Vergleich</p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit.</p> <p>Bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und des Brückenkomparators sind sich die Studien HIMALAYA und IMbrave150 ähnlich.</p> <p>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. 65 % 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. 29 % vs. Studie HIMALAYA ca. 42 %). Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider (Studie HIMALAYA ca. 42 % vs. Studie IMbrave150 46 %).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A23-138 - Durvalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
2. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Langversion 4.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL; Stand: 08.2023. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_4/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf) [aufgerufen am: 06.09.2023].
3. 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>.
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. Schröder J., Berg T., Freiberg-Richter J., Schlenska-Lange A., von der Heyde E., Schuler 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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).

#### 5.4 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	04. April 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab/IMFINZI® IQWiG-Bericht – Nr. 1743 Projekt: A23-138 Version: 1.0 Stand: 08.03.2024 Veröffentlichung: 15.03.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V (2023-12-15-D-1009) als</p> <p>Monotherapie angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akzeptanz des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab</li> </ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Akzeptanz des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab</b></p> <p><u>Nutzenbewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien HIMALAYA und IMbrave150 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sorafenib grundsätzlich infrage stellt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher zwischen Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib. Für den indirekten Vergleich werden die Studien HIMALAYA und die Studie IMbrave150 herangezogen. In der Gesamtschau zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose auf Basis des indirekten Vergleichs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab. In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der statistisch vergleichbaren Ergebnisse kein Zusatznutzen. Die Einschätzung des IQWiG stimmt hierbei mit der des pharmazeutischen Unternehmers überein.</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH begrüßt es, dass der vorgelegte indirekte Vergleich nach Bucher vom IQWiG anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.</p>	<p>et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HIMALAYA auf der Seite von Durvalumab und die Studie IMbrave150 auf der Seite von Atezolizumab + Bevacizumab ein.</p> <p>[...]</p> <p>Zum indirekten Vergleich</p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit.</p> <p>Bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und des Brückenkomparators sind sich die Studien HIMALAYA und IMbrave150 ähnlich.</p> <p>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. 65 % 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. 29 % vs. Studie HIMALAYA ca. 42 %). Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider (Studie HIMALAYA ca. 42 % vs. Studie IMbrave150 46 %).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	05.04.2024
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab ist zugelassen zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulären Karzinom (HCC). Als zweckmäßige Vergleichstherapien legt der G-BA Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Best supportive Care fest. Hierbei wird unterschieden in Patient:innengruppe A) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose und Patient:innengruppe B) mit Child-Pugh B. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen jeweils als nicht belegt an. Der Hersteller hat im Dossier keinen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt 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 Anwendungsgebiet 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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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 AIO, DGHO, DGVS

Datum	5. April 2024
Stellungnahme zu	Durvalumab
Stellungnahme von	<i>AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) Monotherapie folgt der frühen Nutzenbewertung von Durvalumab / Tremelimumab in diesem Anwendungsgebiet. Durvalumab Monotherapie 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><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 818 1377 1109"> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Therapie des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Standard ist jetzt die Kombination Atezolizumab / Bevacizumab oder die</li> </ul>	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, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination Durvalumab / Tremelimumab. Diese <u>beiden</u> Kombinationen bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist HIMALAYA, eine große, randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der u. a. Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib verglichen wurde.</li> <li>• Durvalumab Monotherapie führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu einer statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im indirekten Vergleich war die Durvalumab Monotherapie der Kombination Atezolizumab / Bevacizumab nicht signifikant unterlegen (HR 1,30; p=0,0635), auch nicht der Kombination Durvalumab / Tremelimumab.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Durvalumab niedriger als unter Sorafenib, unter Atezolizumab Bevacizumab und unter Durvalumab / Tremelimumab.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält die Durvalumab Monotherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Durvalumab Monotherapie ist eine wirksamere und besser verträgliche Therapie als Sorafenib bei Pat. mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab und gegenüber Durvalumab / Tremelimumab ist nicht belegt, allerdings ist die Nebenwirkungsrate niedriger und das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit der Kombinationstherapien ist die Monotherapie mit Durvalumab eine mögliche Alternative.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></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, DGHO, DGVS

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><b>3. Stand des Wissens</b></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. 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, 8]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten wurde diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie. Er wurde 2023 durch die Kombination der beiden Immuncheckpoint-Inhibitoren Durvalumab / Tremelimumab erweitert. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab ist nicht belegt, allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Für Patienten mit Kontraindikationen wie Lebertransplantation oder Autoimmunerkrankungen stehen die beiden TKIs Lenvatinib oder Sorafenib zur Verfügung.</p> <p>Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Durvalumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIMALAYA [9, 10]</td> <td>Erstlinie</td> <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> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup>Hazard Ratio für für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund der Daten aus der HIMALAYA-Studie wurde Durvalumab als Monotherapie von der EMA im Oktober 2023 zugelassen.</p>		Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	HIMALAYA [9, 10]	Erstlinie	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 <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )												
HIMALAYA [9, 10]	Erstlinie	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.												

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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><b>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</b></p> <p><b>4. 1. Studien</b></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"> <li>- Sorafenib 389 Pat.</li> <li>- Durvalumab Monotherapie 389 Pat.</li> <li>- Durvalumab / Tremelimumab (75 mg) 153 Pat.</li> <li>- Durvalumab / Tremilimumab (STRIDE) 393 Pat.</li> </ul> <p>Die Kombination STRIDE bestand aus der einmaligen Gabe von Tremelimumab, gefolgt von Durvalumab in vierwöchigen Intervallen. Der vierte Datenschnitt erfolgte am 23. Januar 2023. Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen</b></p> <p>Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Als Vergleichstherapie wurde Atezolizumab + Bevacizumab festgelegt. Das entspricht nicht mehr den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, hier wird jetzt auch die Kombination Durvalumab / Tremelimumab empfohlen.</p>	<p>Zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC)</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive Care</li> </ul> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...]</p> <p>Gemäß der vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>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><u>a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>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. Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.</p> <p>Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. Laut den Leitlinien wird den Therapieoptionen Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benennen in ihrer schriftlichen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Stellungnahme die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard. 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. 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, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkompator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und werden als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>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. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib oder mit einem anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab/ Pembrolizumab) angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für beide Therapieoptionen lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Zudem sind anti-PD-1-Antikörper nicht im Anwendungsgebiet zugelassen. Sorafenib und anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Somit wird 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, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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><b>4. 3.                    Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von HIMALAYA. Eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit wurde durch Durvalumab mit 2,8 Monaten erreicht, der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,0675).</p> <p>Im indirekten Vergleich vergleicht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse von Durvalumab mit den Ergebnissen von Atezolizumab / Bevacizumab aus IMBRAVE150. Hier zeigte sich ein Unterschied in der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 2,8 Monaten zugunsten von Atezolizumab / Bevacizumab, aber auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR 1,30; p=0,0639).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur Mortalität:</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab (Monotherapie) und Atezolizumab + Bevacizumab. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

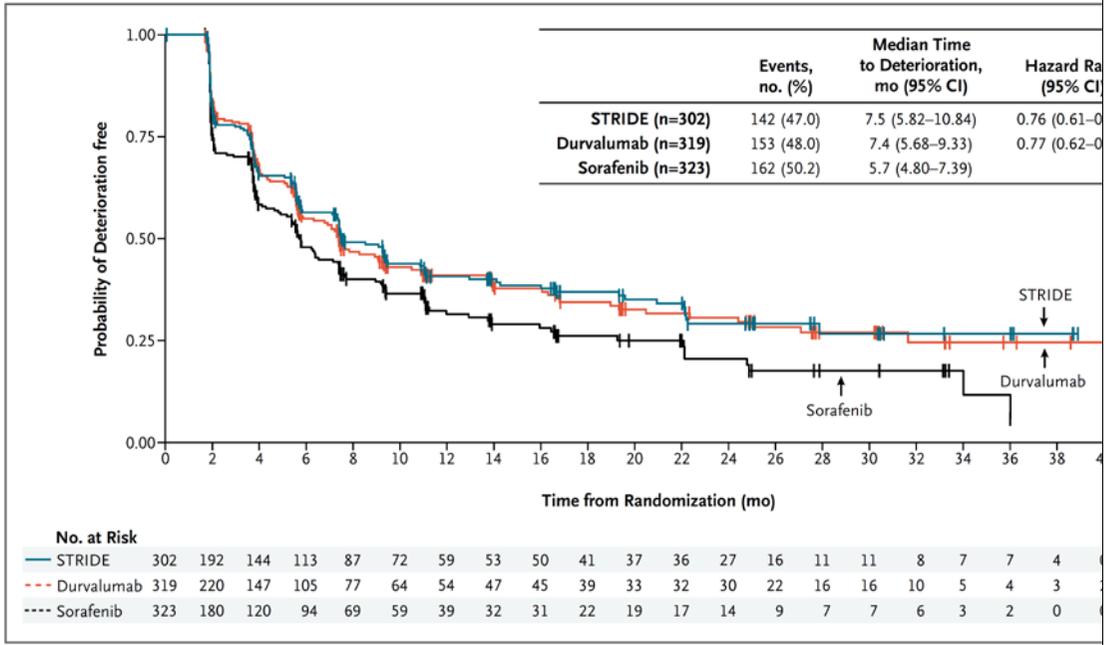
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab steigerte die Ansprechrate auf 17,0% gegenüber 5,1% im Sorafenib-Arm. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde nicht verlängert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu Morbidität und Lebensqualität</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.</p> <p>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, DGHO, DGVS

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><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></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><b>Abbildung 1: Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands nach EORTC QLQ-C30 [9]</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu Morbidität und Lebensqualität</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.</p> <p>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, DGHO, DGVS

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.

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><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2.</p> <p><b>Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [9]</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>Es sind bei 88,9 % der Patientinnen und Patienten der Studie HIMALAYA und bei 95,5 % der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 UE aufgetreten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab (Monotherapie) im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.</p> <p>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), Abbruch wegen UE</p> <p>Für schwere UE liegt eine systematisch unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Studien vor. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE.</p>

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><b>Table 3. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in the Safety Analysis Population.*</b></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+0</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</td> </tr> <tr> <td>Any serious</td> <td>157 (40.5)</td> <td>115 (29.6)</td> <td>111 (29.7)</td> <td>52</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</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</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</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</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</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</td> </tr> <tr> <td>Immune-mediated leading to death</td> <td>6 (1.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></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</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</td> </tr> <tr> <td>Any serious</td> <td>68 (17.5)</td> <td>32 (8.2)</td> <td>35 (9.4)</td> <td>28</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</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</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</td> </tr> <tr> <td>Leading to death</td> <td>9 (2.3)†</td> <td>0</td> <td>3 (0.8)‡</td> <td>2</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</td> </tr> <tr> <td>Any immune-mediated leading to death</td> <td>6 (1.5)§</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></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</td> </tr> </tbody> </table>	Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+0	Treatment-emergent adverse events of any cause					Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145	Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52	Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60	Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23	Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58	Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12	Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29	Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19	Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0		Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26	Treatment-related adverse events					Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106	Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28	Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32	Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13	Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42	Leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡	2	Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18	Any immune-mediated leading to death	6 (1.5)§	0	0		Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15	<p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential.</p> <p>Durch die niedrige Ergebnissicherheit sind die Anforderungen an einen indirekten Vergleich nicht erfüllt.</p> <p>PRO-CTCAE, Immunvermittelte UE und Blutungen</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.</p> <p>Die durch den pharmazeutischen Hersteller im Stellungnahmeverfahren zu den immunvermittelten UE und Blutungsereignissen nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt der HIMALAYA-Studie sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da Angaben zur Vergleichbarkeit der Operationalisierungen zwischen den Studien weiterhin fehlen.</p>
Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+0																																																																																																												
Treatment-emergent adverse events of any cause																																																																																																																
Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145																																																																																																												
Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52																																																																																																												
Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60																																																																																																												
Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23																																																																																																												
Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58																																																																																																												
Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12																																																																																																												
Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29																																																																																																												
Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19																																																																																																												
Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0																																																																																																													
Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26																																																																																																												
Treatment-related adverse events																																																																																																																
Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106																																																																																																												
Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28																																																																																																												
Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32																																																																																																												
Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13																																																																																																												
Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42																																																																																																												
Leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡	2																																																																																																												
Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18																																																																																																												
Any immune-mediated leading to death	6 (1.5)§	0	0																																																																																																													
Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15																																																																																																												

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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 mit <b>12,9</b> vs <b>36,9%</b> niedriger als im Kontrollarm. Am häufigsten unter Durvalumab waren immunvermittelte Nebenwirkungen mit 6,2%.</p> <p>Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab bei <b>4,1%</b> vs <b>11,0%</b> im Placebo-Arm. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug <b>6,7%</b> vs <b>7,2%</b> unter Sorafenib.</p>	<p>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 UE wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt. Für die Endpunkte PRO-CTCAE, Blutungen sowie immunvermittelte UE liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. In der Gesamtschau wird der fehlende Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen Durvalumab und Atezolizumab / Bevacizumab korrekt identifiziert. Die sehr deutlichen Unterschiede in den Nebenwirkungsraten werden aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

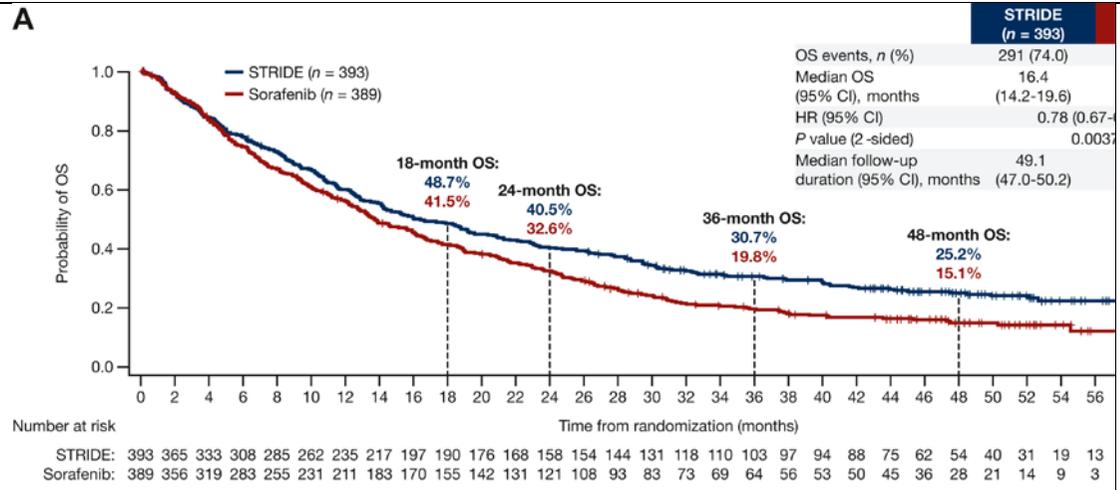
Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab 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 [11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Durvalumab: 4</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Durvalumab wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>7. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Daten zur Durvalumab Monotherapie und die Zulassung resultieren aus der dreiarmligen Studie HIMALAYA. Der Kombinationsarm mit Durvalumab / Tremelimumab führt bereits zur Zulassung und war Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung. Hier legte der G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab fest. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Durvalumab zu diskutieren:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur Kurfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittels Imfinzi</p>

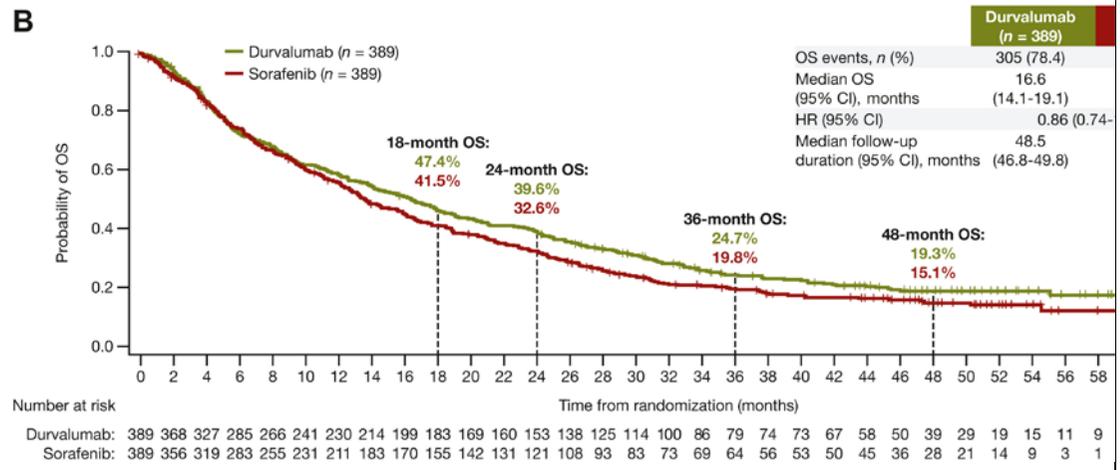
Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Gesamtüberleben</u></p> <p>In HIMALAYA war die Kombination Durvalumab / Tremelimumab der wirksamste Arm, siehe Abbildung 3.</p> <p><b>Abbildung 3: Gesamtüberlebenszeit [10]</b></p>	<p>mit dem Wirkstoff Durvalumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Imfinzi als Monotherapie 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 wird folgend bestimmt:</p> <p>a) <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 als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> <li>oder</li> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht</u></p>

**A**



**B**



Der Unterschied zugunsten der Durvalumab Monotherapie war statistisch nicht signifikant (Abbildung 2B).

resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:

– Best-Supportive-Care

Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab (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.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab (Monotherapie) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Der Vergleichsarm mit Sorafenib zeigte fast eine identische Gesamtüberlebenszeit in der Studie IMBRAVE150 zur Zulassung von Atezolizumab / Bevacizumab und in HIMALAYA. Das unterstreicht die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG, dass die Studien unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einschlusskriterien einen orientierenden Vergleich ermöglichen, obwohl die Einschlusskriterien und damit auch das Patientenkollektiv nicht komplett identisch waren.</p> <p>In diesem indirekten Vergleich war die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Atezolizumab / Bevacizumab etwas länger als unter Durvalumab Monotherapie, aber nicht statistisch signifikant.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei der Therapieentscheidung geht es im wesentlichen um das Toxizitätsprofil. Das wird in der Kombination Atezolizumab / Bevacizumab vor allem durch Bevacizumab bestimmt. Insbesondere bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Bevacizumab ist die Durvalumab Monotherapie eine Alternative. Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen liegt unter der Durvalumab Monotherapie deutlich niedriger als unter der Kombination Durvalumab / Tremelimumab.</p> <p><u>Child-Pugh B</u></p>	<p>Leberzirrhose nicht belegt.</p> <p>Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Januar 2025 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird Auswertungen in Bezug auf die mit dem vorliegenden Beschluss geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie vorzulegen.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
	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 2,1% der Pat. von HIMALAYA im Stadium Child-Pugh B. Hier ist eine separate Auswertung nicht zielführend.	

## 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 hepatozellären Karzinoms, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
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. Sangro B, Chan SL, Kelley RK et al.: Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol Feb 19, 2024. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.02.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005)
11. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Durvalumab (D-1009)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. April 2024

von 11:00 Uhr bis 11:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Specht

Herr Dr. Bergner

Frau Dr. Schlaphoff

Frau Dr. Wißbrock

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Herr Mann

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Rottler

Frau Milicic-Quakili

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Frau Dr. Reinart

Herr Maier

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren, ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung zum Wirkstoff Durvalumab begrüßen.

Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute Morgen nicht da. Er musste ganz kurzfristig ins Bundesgesundheitsministerium, zu einem Termin bei Herrn Lauterbach. Ich vertrete ihn heute Morgen und grüße Sie herzlich aus Hamburg. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Durvalumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms angezeigt. Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Stellungnahme des IQWiG vom 8. März 2024. Neben dem pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca haben BeiGene Germany, Eisai GmbH, Roche Pharma AG sowie in einer gemeinsamen Stellungnahme die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DGHO, die AIO, und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die DGVS, Stellung genommen, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Meine Damen und Herren, wie immer führen wir Wortprotokoll, und ich bin gehalten, zu Beginn die Anwesenheit festzustellen, damit sie in diesem Protokoll dokumentiert werden kann: Für AstraZeneca sind Frau Specht, Herr Dr. Bergner, Frau Dr. Schlaphoff und Frau Dr. Wißbrock zugeschaltet. Von den Klinikern sind Herr Professor Wörmann und Herr Professor Arnold zugeschaltet. Außerdem sind von Eisai Herr Mann und Herr Dr. Peters zugeschaltet.

Bei Frau Rottler von Roche setzen wir zunächst ein Fragezeichen, während Frau Milicic-Quakili für Roche zugeschaltet ist. Von BeiGene ist Frau Reinart zugeschaltet, während wir bei Herrn Maier ein Fragezeichen setzen. Vom vfa ist Herr Bussilliat zugeschaltet.

(Herr Bussilliat: Frau Rottler hat im Chat geschrieben, dass sie anwesend ist!)

– Okay, dann halten wir fest, dass Frau Rottler auch da ist; vielen Dank.

Nunmehr gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, eine Stellungnahme abgeben. – Frau Specht, Sie haben das Wort; bitte schön.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen herzlichen Dank, Herr Zahn, und auch von uns schöne Grüße aus Hamburg. – Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrtes Gremium, bevor ich fortfahre, würde ich gerne das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist. Das sind Herr Dr. Bergner und Frau Dr. Schlaphoff aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca; Frau Dr. Wißbrock und ich repräsentieren den Bereich „Marktzugang und Erstattung“ bei AstraZeneca.

Wie bereits von Ihnen, Herr Zahn, erwähnt, geht es heute um Durvalumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen und nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms. Durvalumab ist in dieser Indikation bereits seit über einem Jahr zugelassen, allerdings bisher nur in der Kombination mit Tremelimumab, einem Anti-CTLA-4-Antikörper. Dieses Kombinationsregime wurde letztes Jahr auch hier durch das Gremium bewertet. Die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab ist bereits von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und ist etablierter Standard.

Wir sprechen heute aber über die Durvalumab-Monotherapie. Bei Durvalumab handelt es sich um einen mittlerweile sehr gut bekannten Wirkstoff, der bereits beim nicht-kleinzelligen und

kleinzelligen Karzinom wie auch bei biliären Tumoren zugelassen ist. Als Immuncheckpoint-Inhibitor verbessert Durvalumab die antitumorale Immunantwort.

Wir sprechen heute über die Indikation „Hepatozelluläres Karzinom“; ich kürze das als HCC ab. Das ist die häufigste Form des Leberkrebses und gehört noch immer zu den häufigsten krebbedingten Todesursachen in Deutschland. Entsprechend hoch ist hier auch der therapeutische Bedarf. Die Patienten und Patientinnen im Anwendungsgebiet befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Das Besondere beim HCC ist, dass es häufig infolge einer Leberzirrhose entsteht. Betroffene Patienten und Patientinnen leiden entsprechend oft an einer eingeschränkten Leberfunktion, die nicht nur die Prognose verschlechtert, sondern auch die Wahl der Therapie einschränken kann.

In dieser Therapiesituation ist es somit von großer Bedeutung, Behandlungsoptionen zu haben, die die Leberfunktion nicht zusätzlich zur bestehenden Grunderkrankung beeinträchtigen. Mit Durvalumab wurde nun die erste immunonkologische Monotherapie für das fortgeschrittene und nicht resezierbare HCC zugelassen. Für Patienten und Patientinnen steht damit eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung.

Ich möchte nun auf die Zulassungsbegründende Studie HIMALAYA eingehen. Wir haben auch im letzten Jahr bei der Bewertung des Kombinationsregimes aus Durvalumab und Tremelimumab über die HIMALAYA-Studie gesprochen. Für die Zulassung der Durvalumab-Monotherapie war hier ein weiterer Interventionsarm dieser HIMALAYA-Studie maßgeblich. Bei HIMALAYA handelte es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, in die Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne bisherige systematische Therapie eingeschlossen wurden.

In der Studie wurde Durvalumab als Monotherapie gegenüber dem ehemals langjährigen Therapiestandard im HCC, dem Sorafenib, verglichen. Die Daten der HIMALAYA-Studie zeigten, dass Durvalumab als Monotherapie gegenüber Sorafenib eine effektive und verträgliche Therapiealternative darstellt. Besonders bemerkenswert ist, was wir in den Langzeitdaten sehen, dass nämlich nach vier Jahren weiterhin 20 Prozent der Patientinnen und Patienten, die eine Durvalumab-Monotherapie erhalten haben, noch am Leben sind. Somit können wir ergänzend zu den Daten des vorherigen Datenschnitts nach drei Jahren nunmehr sagen, dass es einen konstanten und relevanten Anteil an Patienten und Patientinnen gibt, die dauerhaft von der Behandlung mit Durvalumab profitieren. Die ESMO hat die klinischen Vorteile der Durvalumab-Monotherapie in dieser Indikation mit einer Punktzahl von vier bewertet, was im nichtkurativen Setting einen erheblichen klinischen Nutzen bedeutet.

Schauen wir uns jetzt das Ganze einmal aus der Sicht der Nutzenbewertung an. Wir haben im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei relevante Therapieoptionen. Die Aufteilung erfolgt hier in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung. Die erste Population sind die Patienten und Patientinnen mit Child-Pugh A; das sind diejenigen mit einer guten Leberfunktion und ohne Leberzirrhose. Hier ist die zVT gemäß Definition die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab. Die zweite Teilpopulation umfasst die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B; das sind diejenigen mit einer mäßigen Leberfunktion. Hier besteht die zVT in Best Supportive Care.

In meinen nachfolgenden Erläuterungen werde ich mich lediglich auf die erste Teilpopulation beziehen, also die Patienten mit Child-Pugh A; denn für Patienten mit Child-Pugh B liegt keine Evidenzaussicht der Nutzenbewertung vor.

Die pivotale Studie HIMALAYA deckt die erste Teilpopulation ab. Wie bereits erwähnt, bildete den Vergleichsarm in dieser Studie Sorafenib. Heutzutage stellen die immunonkologischen Kombinationstherapien den Standard dar. Aus diesem Grund wurde im Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis der HIMALAYA-Studie und der IMbrave150-Studie über den Brückenkomparator Sorafenib durchgeführt. Beide Studien wurden bereits im

Rahmen der Nutzenbewertung des Kombinationsregimes als hinreichend vergleichbar für die Nutzenbewertung und für die Durchführung des indirekten Vergleichs angesehen. Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs zeigt sich für Durvalumab-Monotherapie gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen im Vergleich zu zVT wird an dieser Stelle von uns nicht abgeleitet.

Zusammenfassend lässt sich also sagen: In der Zulassungsstudie HIMALAYA konnte gezeigt werden, dass Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib eine wirksame und sichere Therapieoption darstellt. Damit steht erstmalig eine zugelassene immunonkologische Monotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC zur Verfügung. Basierend auf dem indirekten Vergleich mit der Studie IMbrave150 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gezeigt. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Specht, für Ihre Stellungnahme. – Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker: Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass es sich bei Durvalumab um eine wirksame und besser verträgliche Therapie als Sorafenib handele, ein Vorteil gegenüber Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab jedoch nicht belegt sei. Des Weiteren geben Sie an, dass bei der Wahl das Nebenwirkungsprofil entscheidend sei; bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit sei eine Monotherapie mit Durvalumab eine Alternative zu den Kombinationstherapien. Könnten Sie bitte weiter ausführen, welche konkreten Patienteneigenschaften hierbei im Vordergrund stehen?

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Ich nehme gerne mal den ersten Aufschlag, Herr Zahn.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Arnold, Sie haben das Wort zum ersten Aufschlag. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Wie ausgeführt, haben wir bei der Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit einem Patientenkollektiv zu tun, das zum Ersten aufgrund der Erkrankung und der Komorbidität eingeschränkt ist, zum Zweiten aufgrund der Leberfunktion – Stichwort: Leberzirrhose und Leberfunktionsleistung – und der Komplikationen, die aus der Leberfunktion resultieren. Dazu gehört zum Beispiel die Möglichkeit einer erhöhten Blutungsneigung, die bei Leberzirrhose und bei portaler Hypertension etc. den Einsatz des indirekten Komparators Bevacizumab plus Atezolizumab bei vielen Patienten unmöglich macht. Lassen Sie es mich quantifizieren: Ich persönlich würde sagen, 20 Prozent der Patienten steht diese Therapie dann nicht zur Verfügung.

Somit haben wir für diese Patienten den möglicherweise direkten Vergleich der Kombinationstherapie Durvalumab plus Tremelimumab versus Durvalumab alleine. Hier wird aus dem direkten Studienvergleich deutlich herausgearbeitet, dass die Wahrscheinlichkeit der Immuntherapie-vermittelten Nebenwirkungen cum grano salis etwa doppelt so hoch ist wie unter der Durvalumab-Monotherapie, sodass man in diesem Patientenkollektiv bei Einschränkungen gegen eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab – in Klammern: Blutung, Blutungskomplikation – und gegen Durvalumab plus Tremelimumab – in Klammern: immunvermittelte Nebenwirkungen – ein Kollektiv hat, das nicht das ideale Patientenkollektiv ist, für das dann aber im direkten Vergleich versus Sorafenib eine Verlängerung der wahrscheinlichen Überlebenszeit und auch eine Reduktion der Toxizität vorhanden ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe gar nicht viel zu ergänzen. In unserer Systematik ist Atezolizumab plus Bevacizumab der neue Standard geworden, weil diese Therapie gegenüber Sorafenib sozusagen gewonnen hatte. Sorafenib war früher der Standard, über Jahre, mit hoher Toxizität belastet; das ist der Standard gewesen. Das ist von Ihnen, glaube

ich, mit einem Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden, und das entspricht dem, wie wir das bewerten würden, auch in der Klinik; das ist der Standard geworden.

Und genau wie Herr Arnold das sagte, bestanden folgende von vielen angemerkt Probleme in Bezug auf Bevacizumab: Hypertonie, Blutungsneigung, Operation im Umfeld von Bevacizumab über vier bis sechs Wochen nicht möglich, egal wo man operiert. Dazu ist die Toxizität belastend und einschränkend. Deswegen kam dann, hier auch von Ihnen bewertet, die Therapie Durvalumab plus Tremelimumab, aber auch nur verglichen gegen Sorafenib und nicht gegen den dann schon neuen Standard Atezolizumab plus Bevacizumab. Das heißt, auch diese Doppelkombination hat hier bei Ihnen dann keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen ergeben, weil es sozusagen gegenüber dem alten, aber schon etablierten Standard keine direkt vergleichenden Studien gab und die Kurve in etwa gleich verlaufen ist. In dieser dreiarmligen HIMALAYA-Studie wurden die beiden Arme, die wir jetzt diskutiert haben – Durvalumab Mono oder in Kombination mit Tremelimumab – jeweils über Sorafenib verglichen.

Jetzt als Beispiel, wo unsere Diskussion anfängt: Ausweislich der 4-Jahres-Überlebenskurven liegt das Plateau der Langzeitüberlebenden unter Durvalumab-Monotherapie bei 19 Prozent; für die Kombination Durvalumab plus Tremelimumab liegt es bei 25 Prozent. Das ist kein signifikanter Unterschied. Trotzdem ist das ein Grund zu sagen: Wenn es dem Patienten zumutbar ist, dann gebe ich ihm die potenziell etwas länger wirksame Therapie, nämlich die Kombination. Durvalumab ist aber im indirekten Vergleich oder auch direkt gegenüber der Kombinationstherapie nicht signifikant unterlegen.

Und genau, wie Herr Arnold das gesagt hat, ist das Argument der Kliniker jetzt: Wenn ich einem Patienten diese Doppelimmuntherapie nicht zumuten kann, weil ich höhere Immunkomplikationen erwarte, dann ist Durvalumab für diese Patienten eine geeignete Alternative. Deswegen sehen wir im Moment – das haben wir im Zusammenhang mit der Stellungnahme unter uns lange diskutiert – einen Raum für alle drei Optionen. Alle drei sind besser als Sorafenib, und das Nebenwirkungsspektrum ist dann das ausschlaggebende Kriterium, Durvalumab-Monotherapie einzusetzen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gibt es Fragen? – Herr Hastedt vom GKV-SV, bitte schön.

**Herr Dr. Hastedt:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben uns gefragt, warum keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vorgelegt wurden. Aus Vorverfahren ist bekannt, dass die Ätiologie ein möglicher Effektmofikator ist, und das IQWiG hat auch beschrieben, dass es hier Imbalancen hinsichtlich der Ätiologie zwischen den Studien des indirekten Vergleichs gab. Es war auch auffällig, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im indirekten Vergleich vom Konfidenzintervall her nur sehr knapp an einem statistisch signifikanten Nachteil für Durvalumab vorbeigeschrammt sind. In dieser Situation wäre aus unserer Sicht durchaus interessant, was bei Subgruppenanalysen anhand der Ätiologie herausgekommen wäre. Deshalb die Frage an Sie, warum Sie diese Analysen nicht vorgelegt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das vom pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Schlaphoff (AstraZeneca):** Ich übernehme die Frage gerne.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Schlaphoff. – Ich will Sie übrigens noch um etwas bitten, da ich nur sehr wenige von Ihnen im allgemeinen Raster sehen kann, weil wir viel mehr Teilnehmer haben: Wenn Sie sich zu Wort melden, wäre es sehr nett, wenn Sie sich mit einem „X“ im Chat zu Wort melden würden. Das erleichtert die Arbeit ganz enorm. – Vielen Dank. – Frau Schlaphoff, bitte.

**Frau Schlaphoff (AstraZeneca):** Grundlegend müssen wir sagen, dass Subgruppenanalysen für zufällige Ereignisse bei den Analysen generell risikobehaftet sind. Dementsprechend ist die Unsicherheit bei den Ergebnissen von Subgruppen als erhöht anzusehen.

Im Rahmen der HIMALAYA-Studie wurden diverse klinisch relevante Subgruppen untersucht und analysiert, und wir sehen hier keinen Unterschied, keine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben im Fall der Durvalumab-Monotherapie. Für den indirekten Vergleich haben wir die Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da hier in unseren Augen eine sinnvolle Interpretation nicht möglich ist und nicht zu einem aussagekräftigen Ergebnis führen würde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Hastedt, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Hastedt:** Nein, eigentlich nicht. – Weshalb ist denn aus Ihrer Sicht keine sinnvolle Interpretation möglich? Das IWQIG hatte ja in der Nutzenbewertung kritisiert, dass die Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich nicht vorgelegt wurden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Schlaphoff wieder.

**Frau Schlaphoff (AstraZeneca):** Generell müssen wir sagen, dass wir zu wenig Events für die einzelnen Strata der Subgruppen haben, sodass es hier schwierig wird, einen indirekten Vergleich zwischen den Studien durchzuführen, und dass wir andere methodische Limitationen sehen, weswegen wir das von unserer Seite als nicht zielführend angesehen haben. Auch die Definitionen der Subgruppen und der Strata zwischen den beiden Studien hier sind etwas unterschiedlich gestaltet, weswegen wir die Analyse nicht durchgeführt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Hastedt, wollen Sie darauf noch mal replizieren? Ich glaube nicht.

**Herr Dr. Hastedt:** Nein, dazu kann ich nichts weiter sagen. Das nehme ich zur Kenntnis.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Weitere Wortmeldungen? – Keine Wortmeldung?

(Frau Dr. Nies: Herr Vervölgyi hat sich gemeldet, Herr Zahn!)

– Herr Vervölgyi, okay; Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich würde auch noch gerne eine Frage zu diesem Punkt stellen. Methodische Limitationen sind das eine; es wäre aber Sache der Bewertung, tatsächlich nachzuvollziehen, ob es wirklich so ist. Also, grundsätzlich wäre der indirekte Vergleich möglich gewesen. Wir haben ja Regeln, wann wir einen indirekten Vergleich nicht mehr heranziehen, nämlich dann, wenn sehr wenige Ereignisse da sind, nur zehn Ereignisse pro Arm oder so etwas. Wenn diese Regeln zutreffen, dann sollte man das nicht mehr machen, weil es methodisch keinen Sinn mehr macht, eine Subgruppenanalyse zu rechnen; aber in diesem Fall sind wir nicht dabei. Deswegen würde ich auch gerne noch einmal die Frage stellen, warum Sie diese Analyse nicht vorgelegt haben; denn aus meiner Sicht scheinen es keine sachgerechten Argumente zu sein, die Sie gerade genannt haben.

Und können Sie bitte zu dem Punkt, dass es unterschiedlich operationalisiert gewesen sei, noch einmal ausführen – aus meiner Sicht gibt es bei den Hepatitiden die Aufteilung nach viral und nichtviral und bei den viralen nach Hepatitis B und C –, worin die Unterschiede in den Operationalisierungen bestehen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das vom pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca):** Danke, Herr Vervölgyi. – Wie gesagt, wir haben im Rahmen der Berechnung des indirekten Vergleichs die Möglichkeit geprüft, ob Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Da wir, wie gesagt, sowieso schon sehen, dass Subgruppenanalysen immer mit gewissen Unsicherheiten behaftet sind und dies durch den indirekten Vergleich methodisch nur noch verstärkt werden würden, haben wir das hier einfach, wie schon erwähnt, nicht als sinnvoll erachtet.

Einzelne Subgruppen wie die nach der von Ihnen erwähnten Ätiologie – sprich: viral, nichtviral – sind zwischen den beiden Studien gleich definiert gewesen. Aber es gibt andere

Subgruppen, bei denen dies nicht der Fall war und somit die Strata unterschiedlich waren. Dementsprechend haben wir hier die Sinnhaftigkeit einfach nicht gesehen, die Analyse durchzuführen. Auch in der HIMALAYA-Studie sehen wir, dass die Subgruppe Ätiologie – sprich: viral, nichtviral – keinen Unterschied in der Effektivität beim Gesamtüberleben zeigt. Somit haben wir halt auch eine Inkonsistenz zwischen den beiden Studien, zwischen der IMbrave und der HIMALAYA, was die Effektmodifikation in Subgruppen angeht. Das war für uns auch ein Grund, warum wir da aufgrund methodischer Überlegungen keine Subgruppenanalyse durchgeführt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Schlaphoff. – Ist Ihnen das ausreichend, Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nicht ganz. Eine Rückfrage hätte ich schon noch, denn Sie haben gesagt, die Aussagekraft sei herabgesetzt. Das mag ja sein, ist aber trotzdem Sache der Bewertung. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie geprüft, ob Sie eine solche Analyse rechnen können. Das heißt, Sie haben einen Vergleich gerechnet, aber die Ergebnisse nicht dargestellt. Habe ich das richtig verstanden?

Es gibt die Vorgaben aus der Dossievorlage, dass natürlich auch bei indirekten Vergleichen zunächst einmal Subgruppenanalysen vorgelegt werden müssen, sofern sie durchgeführt werden können. Und ich habe es so verstanden: Der Vergleich konnte durchgeführt werden, das Modell hat also tatsächlich ein Ergebnis gebracht. Wie gesagt, ob das am Ende methodisch sinnvoll ist oder nicht, wäre Sache der Bewertung gewesen; das hätte man sich dann genauer angucken können.

Gerade in diesem Bereich, wo wir, wie Herr Hastedt eben schon gesagt hat, an der Grenze zur statistischen Signifikanz sind, wäre es natürlich auch bei einer moderaten Effektmodifikation, die den Regeln der Subgruppenanalysen entspricht, wo also eine signifikante Interaktion da gewesen wäre, ganz schnell möglich gewesen, dass Effekte auch signifikant werden. Da muss man natürlich trotzdem immer noch gucken: Wie interpretiere ich das? Das ist aber eine ganz andere Frage. Dafür müsste man die Daten aber erst einmal sehen. Also, ganz nachvollziehen kann ich es immer noch nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Schlaphoff, oder wer antwortet?

**Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca):** Herr Vervölgyi, es tut mir leid, wenn ich mich nicht ganz korrekt oder nicht ganz verständlich ausgedrückt habe. Wir haben diese Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da wir von vornherein gesehen haben, dass das hier nicht zielführend ist und die Modelle auch nicht gut konvergieren würden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Weitere Fragen? – Keine mehr? – Doch. Frau Müller von der KBV, bitte. – Entschuldigung, zunächst einmal Herr Broicher; er hat sich vorher gemeldet. – Entschuldigung, das ging zu schnell.

**Herr Dr. Broicher:** Ich will noch einmal auf die anderen im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zu sprechen kommen, und zwar auf die Wahl zwischen Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab. Professor Arnold sagte eben, dass die Blutungsneigung oder die Gefahr durch Blutungen bei 20 Prozent der Patienten klar für Durvalumab plus Tremelimumab spreche. In Ihrer Stellungnahme haben Sie geschrieben, dass beide Kombinationstherapieschemata Standard seien. Ist es also so, dass mehr als diejenigen 20 Prozent der Patienten, die aufgrund von Blutungen nicht für Atezolizumab plus Bevacizumab infrage kommen, hier mit Durva/Treme behandelt werden, oder ist das der einzige Grund, diese Behandlung zu nehmen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer von den beiden Klinikern beantwortet das? – Professor Arnold.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Ich habe den Stein geworfen; also nehme ich auch die Nachfrage gerne auf. Ich glaube, dass, um es präzise auszudrücken, bei 20 Prozent cum grano

salis ein klarer Grund wegen der Blutungskomplikationen und/oder des peri- oder postoperativen Status besteht, und die verbleibenden 80 Prozent wären dann Kandidaten für eine Therapiealternative – möglichst nicht mit einer VEGF-Therapie –, sodass das eine klare Indikation ist.

Bei dem verbliebenen Graubereich sozusagen mit etwas unklarer Blutungssituation und/oder Suszeptibilität für immunvermittelte Reaktionen kämen natürlich noch andere Kriterien für den Einsatz oder für die Abwägung von entweder Bevacizumab plus Atezolizumab oder Tremelimumab plus Durvalumab infrage. Das ist also nicht das einzige Kriterium, aber das ist das einzige sehr klare Kriterium, das die Nutzung von Bevacizumab ausschließt.

Mit der Differenzialtherapie, ob das jetzt die eine Kombi oder die andere ist, füllen wir ganze Symposien. Also wird das hier, glaube ich, ein bisschen zu komplex. Ich will es nicht so simplifizieren. Ich glaube, es gibt viele Gründe dafür, warum das da ist. Aber bei diesen 20 Prozent der Patienten liegen klare Anti-VEGF Bedingungen vor.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich sage noch ganz formal: Wir haben uns in der aktuellen Leitlinie für eine Oder-Funktion entschieden; und „oder“ heißt, wir haben keinen direkten Vergleich. Also entscheiden wir uns vor allem anhand von Komorbiditäten.

Noch einmal deutlich: Der Punkt mit der Blutungszeit ist ganz kritisch, aber Bevacizumab bewirkt auch Hypertonie. Selbst gut eingestellte Patienten laufen erst einmal ein bisschen aus dem Ruder, wenn Sie ihnen Bevacizumab geben. Das heißt, es gibt auch andere Komorbiditäten, die die Kliniker berücksichtigen, in die sie nicht hineinlaufen wollen, und deswegen ist es meines Erachtens folgende Aussage richtig: Es ist wirklich eine gleichberechtigte Oder-Funktion, was die Daten angeht, und die Entscheidung erfolgt patientenindividuell aufgrund der Einschätzung von Komorbiditäten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Broicher, damit ist die Frage beantwortet, oder?

**Herr Dr. Broicher:** Sie ist beantwortet, ja. Danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wunderbar. – Dann ist Frau Müller von der KBV an der Reihe. – Bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Vieles ist schon beantwortet worden. Danke schön, dass Sie es so klar gesagt haben: bezüglich der Wirksamkeit vergleichbar. Das ist ja das für uns Relevante für eine Oder-Verknüpfung, und es gibt immer sozusagen diese klinische Entscheidung anhand von Nebenwirkungen, wenn man mehrere Alternativen hat. Ich habe jetzt aber doch sehr deutlich herausgehört, dass beide Optionen in der Praxis für Sie im Moment den Standard darstellen, die beiden Kombis. – Genau; Sie haben genickt, Herr Arnold.

Dann habe ich aber noch eine zweite Frage; sie geht noch einmal an den pU, kurz zurück zu den vorher diskutierten Effektmodifikationen nach viraler versus nichtviraler Genese. Ich habe Sie vom pU jetzt so verstanden, dass Sie nicht eine Effektmodifikation insgesamt gerechnet, aber sich in den einzelnen Studien doch angesehen hatten, ob sich da eine solche Modifikation zeigt. Habe ich das richtig verstanden? Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

Sie haben kurz gesagt, es habe sich nur in einer Studie gezeigt. Das ging so schnell, dass ich nicht mitgeschrieben habe, in welcher. In einer der beiden Studien gab es eine Effektmodifikation, in der anderen nicht. Es wäre schön, wenn Sie dazu noch mal etwas sagen könnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme an, das beantwortet auch wieder Frau Schlaphoff.

**Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca):** Frau Müller, sowohl für die HIMALAYA-Studie – ich spreche jetzt auch einfach mal für beide – als auch für die IMbrave-Studie war natürlich per Protokoll präspezifiziert, dass es Subgruppenanalysen geben würde. Diejenigen für HIMALAYA

bezogen sich sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf die Ansprechrate, wofür die Subgruppenanalysen per Präspezifizierung durchgeführt werden sollten und durchgeführt wurden. Nun haben wir gesehen bzw. hat das IQWiG konstatiert, dass es in Bezug auf die Ätiologie in der IMbrave-Studie eine Effektmodifikation zwischen viral und nichtviral gab. Diese Effektmodifikation sehen wir aber in der HIMALAYA-Studie nicht. Ich denke, das war die Verwirrung, die hier vielleicht aufgetreten sein könnte.

**Frau Dr. Müller:** Also, Sie haben in der HIMALAYA-Studie für OS keine Effektmodifikation durch die Genese gesehen, und in der IMbrave-Studie hat das IQWiG sie gesehen; sagen wir es mal so. Oder Sie auch?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Fürs Protokoll: Das war Frau Müller von der KBV. – Jetzt wieder Frau Schlaphoff; bitte schön.

**Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca):** Genau richtig, so ist die Sachlage. Wir sehen in der HIMALAYA-Studie keine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben, was die Ätiologie angeht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Okay, das war mir jetzt wichtig. Vielleicht können die Kliniker noch mal ein, zwei Worte dazu sagen, wie das für sie ist: Fließt das für Sie ein? Ich meine, wir haben in Deutschland nicht so häufig eine virale Ätiologie wie vielleicht in anderen Ländern. Aber fließt das ein für Sie?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Den klinischen Anteil muss Herr Arnold beantworten. Aber die Daten über die Interaktion aus der HIMALAYA-Studie sind auch publiziert, Frau Müller; ich schicke Ihnen einfach den Link dazu zu. Da kommt auch keine Interaktion. Aber es ist publiziert worden im letzten Jahr, auch in der Langzeitanalyse. Ich schicke es Ihnen zu.

**Frau Dr. Müller:** An uns alle, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann:** Und zum klinischen Alltag Herr Arnold.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Der klinische Alltag hätte hier nur eine Relevanz, wenn es sich bei gleicher Effektivität in den Subgruppen um eine von den Nebenwirkungen her möglicherweise anders zu betrachtende aktive Hepatitisinfektion handelte. Das ist ja eine Situation, die wir in Deutschland nicht haben, sondern wir haben hier im Regelfall, selbst wenn es eine Virus-Hepatitis-Genese ist, eine kontrollierte Erkrankung. Insofern spielt das im klinischen Alltag keine sehr große Rolle oder fast keine Rolle.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, sind damit Ihre Fragen abschließend beantwortet worden?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Dann habe ich das verstanden. Also, es würde potenziell bezüglich der Nebenwirkungen eine Rolle spielen, aber nicht bezüglich der Wirksamkeit für Sie in der Klinik. In der HIMALAYA-Studie hat sich nichts gezeigt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Da dies offensichtlich nicht der Fall ist, gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal Gelegenheit zu einer Zusammenfassung. – Frau Specht, das machen wahrscheinlich Sie wieder. Ich erteile Ihnen damit das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Zahn. Ich mache das tatsächlich sehr kurz, weil wir viele Aspekte ausreichend diskutiert haben, und ich bedanke mich an dieser Stelle für die Fragen und die Diskussion.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Specht. – Ich bedanke mich bei Ihnen allen. Ich bedanke mich vor allem bei Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold, dass sie hier so fachkundig zur Verfügung gestanden haben.

Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag und beende hiermit die Anhörung. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 11:32 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**

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

### Durvalumab

#### [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
- 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 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

Siehe systematische Literaturrecherche

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

**Durvalumab**

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

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Durvalumab als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).
Sorafenib L01EX02 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 L01EX08 Lenvima	Lenvima als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
Atezolizumab L01FF05 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.
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).
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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2021-B-413 (Durvalumab)**

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 <sup>13</sup>	KEYNOTE 240	III	Progression on/intolerance of sorafenib	413	Pembrolizumab/placebo	278/135
Zhu <sup>11</sup>	REACH 2	III	Progression on/intolerance of sorafenib; AFP >400	292	Ramucirumab/placebo	197/95
Abou-Alfa <sup>12</sup>	CELESTIAL	III	Previous treated with sorafenib/progression	707	Cabozantinib/placebo	470/237
Bruix <sup>6</sup>	RESORCE	III	Progression on/tolerance of sorafenib	591	Regorafenib/placebo	397/194
Zhu <sup>10</sup>	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%)	Regorafenib: 143 (38%), *HCV: 78 (21%)	Regorafenib: 162 (43%), Placebo: 87 (45%).

### Qualität der Studien:

	Randomized controlled trial <sup>b</sup>							
	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.

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

<sup>b</sup> 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 <sup>2</sup> )
<b>Overall Survival</b>					
Study design	<b>Randomized trial</b>	<b>1</b>	<b>379</b>	<b>13.8 (9.2–18.4)</b>	<b>NA</b>
	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%
<b>Progression-free Survival</b>					
Study design	<b>Randomized trial</b>	<b>1</b>	<b>379</b>	<b>4.3 (1.03–7.56)</b>	<b>NA</b>
	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)	<b>RESORCE trial</b>	
		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 <sup>30</sup> (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 <sup>32</sup>	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 <sup>7</sup> (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 <sup>37</sup>	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 <sup>29</sup> (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 <sup>33</sup>	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 <sup>38</sup>	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 <sup>31</sup> (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 <sup>34</sup>	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 <sup>35</sup> (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 <sup>36</sup> (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

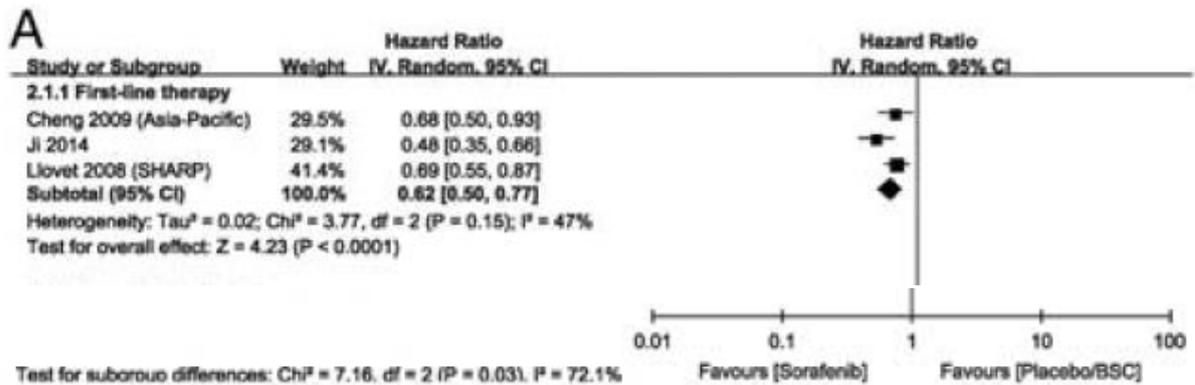
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bruix 2015 (STORM)	+	+	+	+	+	+	+
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:

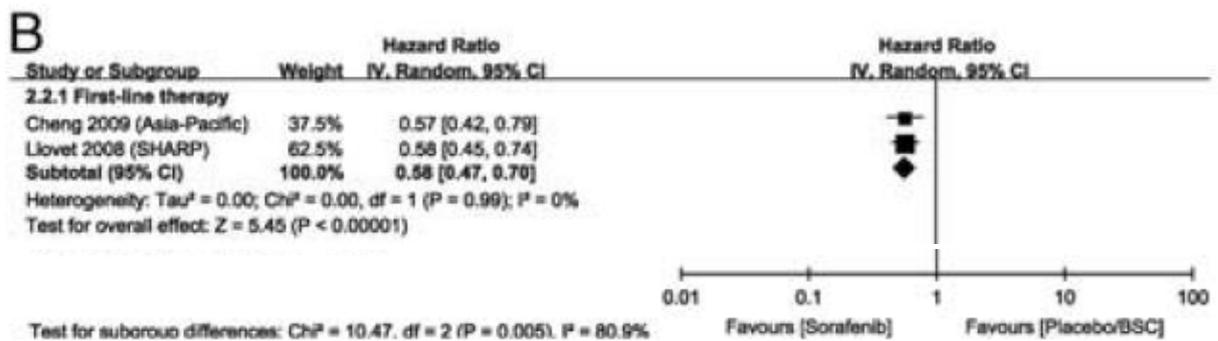
Darstellung beschränkt auf:

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

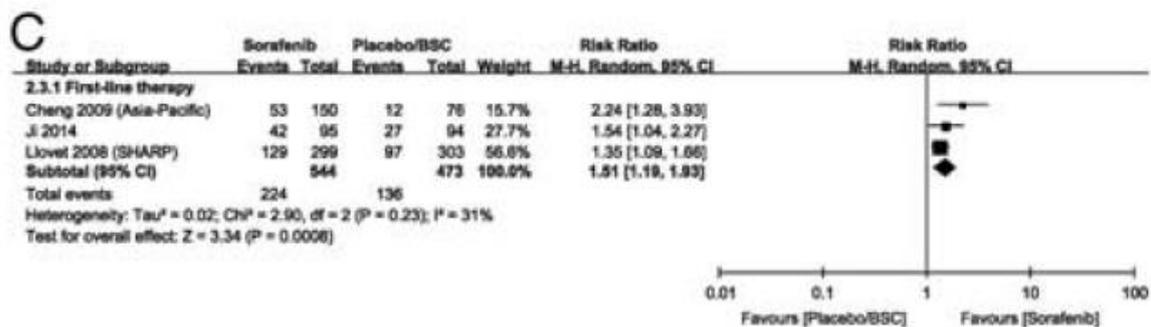
OS



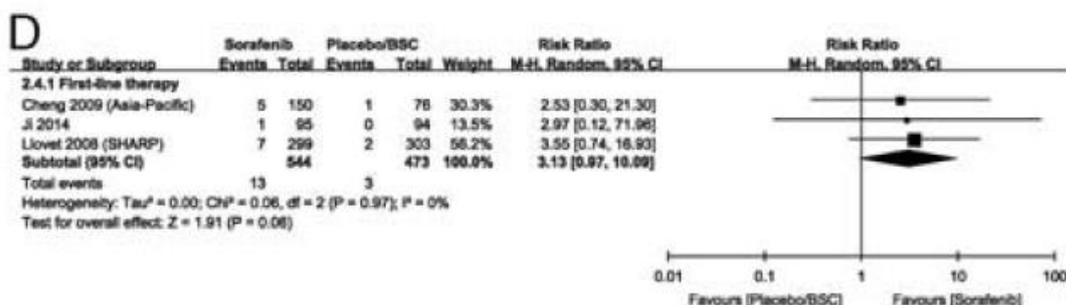
Time to progression



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
Thrombocytopenia	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 <b>1-2</b>	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"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;</li> <li>iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul>	
	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  $\alpha$ -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 <b>A</b>	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 <b>2</b>	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  $\leq 3$  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
<b>EK</b>	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
<b>EK</b>	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 <b>A</b>	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 $\geq 400$ ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	
Level of Evidence <b>2</b>	Primärrecherche: Bruix 2017 [357], Abou-Alfa 2018 [349], Zhu 2019 [350]	
	starker Konsens	

3.79.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
<b>EK</b>	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  $\geq 400$  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

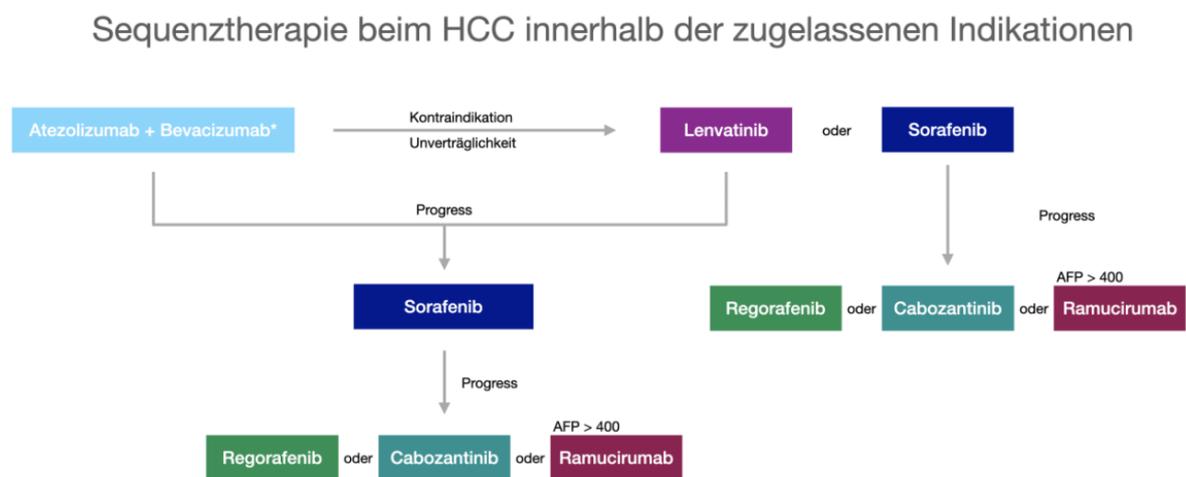
Tumors auf die Leber, für Patienten ohne Hepatitis C oder für Patienten ohne Alkoholanamnese als Ursache der Lebererkrankung. Ein objektives Ansprechen nach mRECIST zeigte sich bei 11 % und nach RECIST 1.1 bei 7% im Regorafenib-Arm gegenüber 4% (mRECIST) und 3% (RECIST 1.1) unter Placebo.

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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
<b>EK</b>	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 ECOGStatus 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 <b>0</b>	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 <b>2</b>	Primärrecherche: Marrero 2016 [362], Ganten 2017 [363], Leal 2018 [364], Pressiani 2013 [365], Ogasawara 2015 [366]	
	Konsens	

3.83.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
<b>EK</b>	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
<b>EK</b>	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 <b>2</b>	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.<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup>

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.<sup>14</sup> 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  $\beta$ -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).<sup>29</sup>

- 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.<sup>15-17</sup> 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.<sup>18</sup>
- 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.<sup>19</sup>

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.<sup>18</sup>
- Overall, sorafenib has a low response rate but improves time to radiographic progression and lengthens disease stability.<sup>14</sup>
- 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)<sup>25</sup>

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)<sup>10</sup>

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 <sup>25</sup>	8 v < 1	8 v 2				11 v 2				
Sorafenib v placebo <sup>10</sup>	11 v 0	6 v 0								
Lenvatinib v sorafenib <sup>18</sup>	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 <sup>12</sup>	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)<sup>18</sup>

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 <sup>9</sup>
	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 $\geq 3$ 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 $\geq 3$ treatment-related adverse events compared with sorafenib <sup>9</sup> (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.

<sup>a</sup>The 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)<sup>22</sup>

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.<sup>34</sup> 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.<sup>34</sup>
- 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.<sup>27</sup>

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.<sup>26</sup> 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 study<sup>35</sup>; 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 firstline 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)<sup>34</sup>

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)<sup>23</sup>

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 ≥ 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 <sup>24</sup>	13 v 1			15 v 5			9 v 5					
Cabozantinib v placebo <sup>23</sup>	17 v 0	10 v 2		16 v 2	12 v 7		10 v 4					
Ramucirumab v placebo (AFP ≥ 400 ng/mL) <sup>27</sup>				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 <sup>27</sup>				13 v 4	3 v 5					5 v 2		
Pembrolizumab v placebo <sup>26</sup>		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)<sup>27</sup>

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,  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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.<sup>23</sup> 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.<sup>36</sup> Cabozantinib is approved as a second-line and third-line therapy option for patients with advanced HCC.<sup>37</sup>

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
<b>Strong</b>
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.
<b>Conditional</b>
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).<sup>(52,91)</sup>

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.<sup>(92,94,95)</sup> 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).<sup>(92,93)</sup></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).<sup>(96)</sup> The TACE/radiation group had longer median time to progression and OS than the chemoembolization alone and sorafenib groups (<math>P &lt; 0.001</math>). In an observational retrospective study, Nakazawa et al.<sup>(97)</sup> 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; <math>P = 0.115</math>). In another retrospective observational study, Song et al.<sup>(98)</sup> 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; <math>P = 0.011</math>).</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 *†
<b>Metastatic disease:</b>							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.84 (0.67-1.1), I <sup>2</sup> = 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](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](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)  $\geq 400$  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, präzisierete 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 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 <b>A</b>	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 <b>2</b>	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

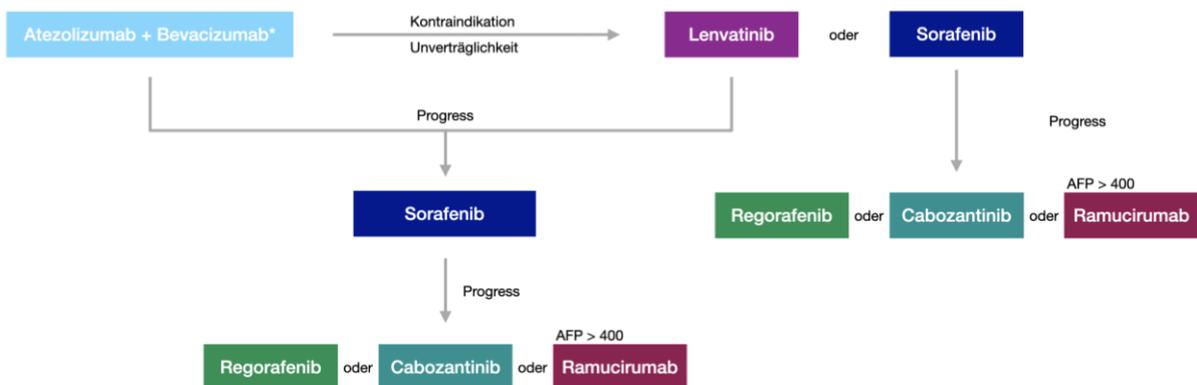
Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)

**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)  $\geq 400$  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, präzisierte 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](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](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  $\alpha$ -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)