

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

Beschluss vom: 6. Juni 2024/ 19. September 2024
In Kraft getreten am: 6. Juni 2024/ / 19. September 2024
BAnz AT 24.07.2024 B4/ BAnz AT 30.10.2024 B6

gültig bis: unbefristet

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:¹

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|--|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |

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

Adjustierter indirekter Vergleich

Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib:

Studie HIMALAYA: Durvalumab vs. Sorafenib; RCT

Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib; RCT

¹ 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) ^a |
| 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 ^b |
| 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 ^c AD: 6 Monate |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : | | | | | |
| 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 |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18) | | | | | |
| keine geeigneten Daten ^e | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) | | | | | |
| keine geeigneten Daten ^e | | | | | |

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 |
| (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18) | | | | | |
| keine geeigneten Daten ^e | | | | | |

Nebenwirkungen^f

| 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) ^a |
| 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 ^g |
| Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib | | | | | |

| 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> | |
| IMbrave150 | 368 | k. A. 146 (39,7) | 174 | k. A. 52 (29,9) | 1,10 [0,80; 1,51] 0,570 ^g |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Durvalumab vs. 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 ^g 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 ^g |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab | | | | | 0,68 [0,49;0,93] 0,015 |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| 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 ^g |
| 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 ^g |

| 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) ^a |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab | | | | | — ^h |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| PRO-CTCAE | | | keine geeigneten Daten ⁱ | | |
| immunvermittelte UEs | | | keine geeigneten Daten ^j | | |
| Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs) | | | keine geeigneten Daten ^j | | |
| <p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^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</p> <p>^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</p> <p>^d indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>^e Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung für die Studie HIMALAYA vor.</p> <p>^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</p> <p>^g Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>^h Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.</p> <p>ⁱ nur in der Studie HIMALAYA erhoben</p> <p>^j Es liegen keine Daten in Modul 4 A vor</p> | | | | | |
| <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>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</p> | | | | | |

| 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) ^a |
| Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18 = HCC-specific Quality of Life Questionnaire; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus | | | | | |

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

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

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

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 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 bzw. Patient |
|-----------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Durvalumab | 79 750,71 € |
| Best-Supportive-Care ² | patientenindividuell unterschiedlich |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Best-Supportive-Care ² | 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

² 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.

- 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.