

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tremelimumab (IMJUDO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALBI	Albumin-Bilirubin
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
BTC	Biliäre Tumore (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ES-SCLC	<i>Extensive-stage Small Cell Lung Cancer</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IO	Immunonkologisch
KI	Konfidenzintervall
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
STRIDE	<i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tremelimumab
Handelsname:	IMJUDO®
ATC-Code:	L01FX20
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	35657
Pharmazentralnummer (PZN)	14358892 18388453
ICD-10-GM-Code	C22.0
Alpha-ID	I116543, I74768, I24285, I74669, I74671, I119952
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
IMJUDO [®] in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC).	20.02.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
a: Für Tremelimumab (IMJUDO [®]) ist kein weiteres Anwendungsgebiet zugelassen. Unter dem Handelsnamen Tremelimumab AstraZeneca wurde Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie am 20. Februar 2023 zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen) zugelassen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC – mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose, – mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab <u>Best-Supportive-Care</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 27. Januar 2022 statt (Beratungsanforderung 2021-B-413). Dabei wurde für Durvalumab als Monotherapie oder in Kombination mit Tremelimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie, differenziert nach den folgenden Patientengruppen, festgelegt:

- a) Personen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* A oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab,
- b) Personen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* B, Erstlinientherapie: Best-Supportive-Care.

AstraZeneca folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tremelimumab (IMJUDO®) in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (*Hepatocellular Carcinoma, HCC*).

Dieses Anwendungsgebiet umfasst Patient:innen im fortgeschrittenen Tumorstadium, definiert durch das *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie Patient:innen im BCLC-Stadium C. Neben dem BCLC-Stadium werden die Patienten im Anwendungsgebiet nach dem vorliegenden Schweregrad der Leberzirrhose eingeteilt. Diese Einstufung erfolgt auf Basis des *Child-Pugh-Scoring System*, welches auch der G-BA zur Definition der Subpopulationen herangezogen hat.

Als bewertungsrelevante Studie für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt die HIMALAYA-Studie vor. Als bewertungsrelevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab wurde die IMbrave150-Studie identifiziert. Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab, STRIDE*) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997) über den Brückenkomparator Sorafenib bei Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben sowie ergänzend, aufgrund des nicht auszuschließenden möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzials, zur Sicherheit und Verträglichkeit. Die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus können aufgrund der methodischen Begrenzungen eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997) bei den vorliegenden unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten nicht herangezogen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Prognose des HCC ist nach wie vor ungünstig und verschlechtert sich mit zunehmendem Stadium. Durch die regelhafte Diagnose im fortgeschrittenen Stadium ist die Erkrankung mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert. Entsprechend ist die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser vorliegenden palliativen Behandlungssituation ein vorrangiges Therapieziel.

Im Vergleich zu Sorafenib führte sowohl die Behandlung mit STRIDE als auch die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Mortalität ein mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbarer Überlebensvorteil von STRIDE gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib (siehe Tabelle 1-7).

Sicherheit und Verträglichkeit

Zwischen STRIDE und Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigte der adjustierte indirekte Vergleich weder Vor- noch Nachteile für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]-Grad ≥ 3) und Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 1-7). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigte sich somit eine gleichwertige gute Verträglichkeit von STRIDE. Für die Verträglichkeit lässt sich jedoch aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte ein Zusatznutzen nicht sinnvoll ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der HIMALAYA- und IMbrave150-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Sorafenib HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	STRIDE vs. Sorafenib	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab vs. Sorafenib		
Mortalität				
Gesamtüberleben	0,78 [0,66;0,92]; 0,0035^a	0,66 [0,52;0,83]; <0,001^b	1,18 [0,89;1,57]; 0,2464	Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>				Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^e
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	1,30 [1,02;1,66]; 0,0344^c	1,10 [0,80;1,51]; 0,5698 ^d	1,18 [0,79;1,76]; 0,4132	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥3)	0,80 [0,66;0,97]; 0,0217^c	0,80 [0,63;1,01]; 0,0652 ^d	1,00 [0,74;1,35]; 1,0000	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,74 [0,51;1,06]; 0,0988 ^c	1,06 [0,63;1,79]; 0,8153 ^d	0,70 [0,37;1,32]; 0,2676	
<p>a: Analysepopulation: FAS; Datenschnitt: 27.08.2021</p> <p>b: Analysepopulation: FAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 31.08.2020</p> <p>c: Analysepopulation: SAS; Datenschnitt: 27.08.2021</p> <p>d: Analysepopulation: SAS; Gesamtpopulation (Globale Studienpopulation und China-Erweiterungskohorte); Datenschnitt: 29.11.2019 (Globale Studienpopulation) und 29.08.2019 (China-Erweiterungskohorte)</p> <p>e: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der hier angewandte alternative Therapieansatz der dualen Immuncheckpoint-Blockade bestehend aus der Kombination von Tremelimumab und Durvalumab, der sowohl auf den *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1)- als auch auf den *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4* (CTLA-4)-Signalweg abzielt, bietet die Möglichkeit, die jeweilige Antitumorwirkung zu verstärken. Die Wirkmechanismen dieser beiden Substanzen setzen in unterschiedlichen Phasen und Orten der Immunaktivierung an und ermöglichen so sich gegenseitig ergänzende Wirkungen.

Die im Studienreport aufgeführten direkt vergleichenden Daten der HIMALAYA-Studie zeigen, dass die Behandlung mit STRIDE im Vergleich zu Sorafenib das Risiko, zu versterben, statistisch signifikant um 22% verringern konnte. Erstmals liegen mit STRIDE 3-Jahres Überlebensdaten für eine Kombinationsimmuntherapie in der Indikation des fortgeschrittenen HCC vor. 36 Monate nach Beginn der Behandlung mit STRIDE waren demnach 30,7% der Patient:innen noch am Leben (Sorafenib: 20,2%). Zudem wurde eine fast vierfache Steigerung der objektiven Ansprechrate im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib erreicht (20,1% vs. 5,1%). STRIDE weist ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil auf, dies spiegelt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der verzögerten Verschlechterung der meisten patientenberichteten Endpunkte wider.

Aufgrund dieser Aspekte und der guten Erhaltung der Lebensqualität vergab die *European Society for Medical Oncology* für die Behandlung mit einer einmaligen Gabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab Monotherapie (STRIDE), die höchste Punktzahl (5) der *Magnitude of Clinical Benefit Scale* für eine substantielle Verbesserung.

Im vorliegenden und für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten adjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab erreicht die Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab eine vergleichbare Verbesserung des Gesamtüberlebens und ist gleichzeitig die erste Kombinationsimmuntherapie im fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, für die 3-Jahres-Überlebensdaten berichtet wurden.

In der Gesamtschau wird aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **ein Zusatznutzen nicht beansprucht**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das HCC oder Leberzellkarzinom ist ein zumeist vom Funktionsgewebe der Leber (Hepatozyten) ausgehender maligner Tumor. Primäre Lebertumore, unter denen das HCC mit etwa 90% der Fälle die häufigste Form ist, sind weltweit die siebthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Ursache für Krebssterblichkeit.

Wesentliche HCC-Risikofaktoren sind virale Infektionen, Alkohol- und Nikotinkonsum, erworbene oder erblich bedingte Stoffwechseldefekte, Autoimmun- und anderweitige Erkrankungen, die zu Fibrose und Zirrhose des Lebergewebes führen. In Deutschland zählen Alkoholkonsum und die chronische Hepatitis-C-Virus-Infektion zu den häufigsten Ursachen. Zudem besteht eine deutliche Zunahme der Risikofaktoren nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankungen (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) und nicht-alkoholischer Steatohepatitis (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose. Da das HCC zumeist auf Basis einer bestehenden Leberzirrhose entsteht, charakterisieren zahlreiche Komorbiditäten, Leberfunktionsstörungen und ein reduzierter Allgemeinzustand das klinische Bild typischer HCC-Patient:innen. Diese können bei einem relevanten Anteil der Patient:innen den Einsatz systemischer Therapien limitieren.

Im (sehr) frühen Stadium sind HCC-Tumore oft asymptomatisch. Treten Beschwerden auf, befinden sich die Patient:innen meist in einem fortgeschrittenen Stadium und haben eine höhergradig gefäßinfiltrierende oder metastasierte Erkrankung. Mit zunehmendem Stadium verschlechtert sich die Prognose. Das mediane Gesamtüberleben von HCC-Patient:innen liegt im intermediären bzw. fortgeschrittenen Stadium (BCLC-Stadium B bzw. C) bei <2,5 bzw. <2 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patient:innen stellen sich zum Diagnosezeitpunkt in einem Stadium vor, in dem Heilung nicht mehr möglich ist.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Patient:innen im BCLC-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie im BCLC-Stadium C), die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab als Erstlinientherapie erhalten können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der die Verlängerung der Lebenszeit ein vorrangiges Therapieziel ist. Gleichzeitig sollen der Allgemeinzustand und die Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden. Von großer Bedeutung ist hierbei der Erhalt der häufig bereits bei Diagnosestellung eingeschränkten Leberfunktion. Obwohl inzwischen verschiedene Wirkstoffe für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen, ist die Prognose des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC nach wie vor ungünstig, die Erkrankung ist mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert.

Die Prognose für einen großen Teil dieser Patient:innen hat sich mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Jahr 2020 bereits deutlich verbessert. Gleichzeitig müssen hierbei jedoch bestimmte Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Blutungsrisiken durch Varizen) für die Anwendung beachtet werden. Weiterhin besteht ein Bedarf für eine nachweisliche Verlängerung des Gesamtüberlebens über die berichteten 18 Monate hinaus. Die Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab ergänzt diese therapeutische Option und adressiert den bestehenden Bedarf erfolgreich.

In der HIMALAYA-Studie zeigte sich gegenüber Sorafenib ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben. Dieser fand sich auch über nahezu alle Subgruppen hinweg, speziell auch bei Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion (Albumin-Bilirubin [ALBI]-Score 2/3) und der besonders in Deutschland relevanten Gruppe an Patient:innen mit nicht-viraler Ätiologie des HCC. Dies wird erweitert um den Aspekt, dass die Kombination von Tremelimumab mit Durvalumab ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil aufweist und es insbesondere zu keiner Zunahme von schwerer Lebertoxizität im Rahmen der HIMALAYA-Studie kam.

Für das STRIDE-Regime ist kein vorheriges *Screening* oder eine Behandlung von blutungsgefährdeten Varizen erforderlich, darüber hinaus traten keine vermehrten behandlungsbedürftigen Blutungskomplikationen in der HIMALAYA-Studie auf. Somit ist ein sofortiger Therapiebeginn mit STRIDE möglich.

Basierend auf einer vergleichbaren Verbesserung des Gesamtüberlebens im adjustierten indirekten Vergleich steht daher nun mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab eine wirksame Therapie-Alternative zur Verfügung, um die Prognose für die betroffenen Patient:innen gleichwertig gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab und Bevacizumab zu verbessern. Gleichzeitig ist die Anwendung von STRIDE bei einer breiteren Patientenpopulation möglich, als durch die zweckmäßige Vergleichstherapie erreicht werden kann. STRIDE ist die erste Kombinationstherapie zweier immunonkologischer (IO) Substanzen in diesem Anwendungsgebiet und bietet gleichzeitig einen geringen Therapieaufwand aufgrund

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der einmaligen initialen Gabe des Kombinationspartners Tremelimumab und des nur 4-wöchentlichen Therapiezyklus von Durvalumab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	2.248–10.852
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A	1.696–8.189
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	552–2.663
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne systemische Vortherapie mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.	1.696–8.189
	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne systemische Vortherapie mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.	552–2.663
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	Kombinationsphase: 30.745,04 €
		Monotherapiephase: 71.963,28 €
		102.708,32 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A oder keiner Leberzirrhose	142.525,56 €
	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Der G-BA versteht <i>Best-Supportive-Care</i> als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten können sich die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Aufgrund dessen werden die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit IMJUDO[®] muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

IMJUDO[®] 300 mg wird als Einzeldosis in Kombination mit 1.500 mg Durvalumab in Zyklus 1/Tag 1 angewendet, gefolgt von Durvalumab 1.500 mg als Monotherapie alle 4 Wochen.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMJUDO[®] ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMJUDO[®] empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nebenniereninsuffizienz, Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entsprechend Risikomanagement-Plan stellt der Zulassungsinhaber Zugang zu einer Patientenkarte sicher, die Ärzte, von denen zu erwarten ist, dass sie IMJUDO[®] anwenden, ihren Patienten zur Verfügung stellen.

Die Patientenkarte enthält eine Warnung, dass immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten und schwerwiegend sein können, sowie die Beschreibung wichtiger Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen, bei denen sich umgehend an einen Arzt zu wenden ist. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes einzutragen und enthält eine Erinnerung, die Karte immer bei sich zu tragen.