

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tremelimumab (IMJUDO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab zur
Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht
resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Lebertumore (ICD-10 C22) in Deutschland.....	25
Tabelle 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) für das Jahr 2019 in Deutschland	27
Tabelle 3-3: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) für das Jahr 2019 in Deutschland.....	27
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2015-2019	28
Tabelle 3-5: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) der Jahre 2023-2028 in Deutschland	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-7: Stadienverteilung (Stadium B und C) nach BCLC-Klassifizierung	33
Tabelle 3-8: Anteil an Patient:innen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (entsprechend Marrero et al. [69]).....	35
Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patient:innen.....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis von IMJUDO®.....	64
Tabelle 3-20: Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMJUDO® in Kombination mit Durvalumab	65

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten mit HCC unter Behandlung mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab.....	75
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	85
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2017-2018 je 100.000.....	13
Abbildung 2: Modifizierte BCLC-Klassifikation und Therapieempfehlungen	18
Abbildung 3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
AFP	α -Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin
ALT	Alaninaminotransferase
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
ASH	Alkoholische Steatohepatitis (<i>Alcoholic Steatohepatitis</i>)
AST	Aspartataminotransferase
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BLV	Ausgangswert (<i>Baseline Value</i>)
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CEUS	Kontrastmittelverstärkte Sonografie (<i>Contrast Enhanced Ultrasound</i>)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ES-SCLC	<i>Extensive-stage Small Cell Lung Cancer</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IgG1	Immunglobulin G1
IO	Immunonkologisch
IU	International Unit
LLN	Unterer Normwert (<i>Lower Limit of Normal</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
nAb	Neutralisierende Antikörper
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>)
NCI	<i>National Cancer Institut</i>
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PK	Pharmakokinetisch
PS	Performancestatus
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
STRIDE	<i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i>
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
ULN	Oberer Normwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)
US	<i>United States</i>

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	Und andere
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tremelimumab (IMJUDO[®]) in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für:

- 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* [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-413) wurde für Durvalumab als Monotherapie oder in Kombination mit Tremelimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen festgelegt [2]:

- 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basiert auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie der Fachinformationen von Tremelimumab.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-413 Durvalumab/Tremelimumab zur Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms. 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC) oder Leberzellkarzinom ist ein zumeist vom Funktionsgewebe der Leber (Hepatozyten) ausgehender maligner Tumor [1]. Primäre Lebertumore sind weltweit die siebthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Ursache für Krebssterblichkeit. Das HCC ist die häufigste Form primärer Lebertumore und macht etwa 90% der Fälle aus [2, 3]. Das Leberzellkarzinom ist gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD)-10 als C22.0 kodiert [4]. Davon abzugrenzen sind andere Tumore in der Leber, z. B. das intrahepatische Cholangiokarzinom (Gallengangkrebs), die unter den Begriff „primäre Lebertumore“ fallen, aber auch Metastasen anderer Karzinome („sekundäre Lebertumore“). Global betreffen 80% der Erkrankungsfälle südostasiatische Länder (in China treten mehr als 50% der Fälle auf) und Länder in Afrika, die südlich der Sahara liegen [5, 6]. Dieses Ungleichgewicht korreliert mit der dort hohen Inzidenz einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion [7].

In Deutschland werden derzeit rund 9.500 neue Lebertumorfälle bei fast 8.000 Todesfällen pro Jahr registriert. Von den 9.500 Neuerkrankungen pro Jahr sind ca. 65% dem HCC zuzuordnen (Cholangiokarzinome: 26%). Das Leberzellkarzinom ist insgesamt zwar relativ selten, gehört aber aufgrund der schlechten Prognose zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Die absoluten Sterberaten bei Lebertumoren liegen bei 15% (Männer) und bei 12% (Frauen), die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Frauen um 14% und bei Männern um 18%. Die relative Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung mitberücksichtigt, unterscheidet sich nur geringfügig von den absoluten Überlebensraten, was die hohe tumorbedingte Übersterblichkeit aufzeigt. Lebertumoren treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen; die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu (siehe Abbildung 1). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten sind seit 1999 bei beiden Geschlechtern leicht angestiegen. Bei den Männern zeichnet sich seit ca. fünf Jahren jedoch ein Rückgang der beiden Raten ab [8].

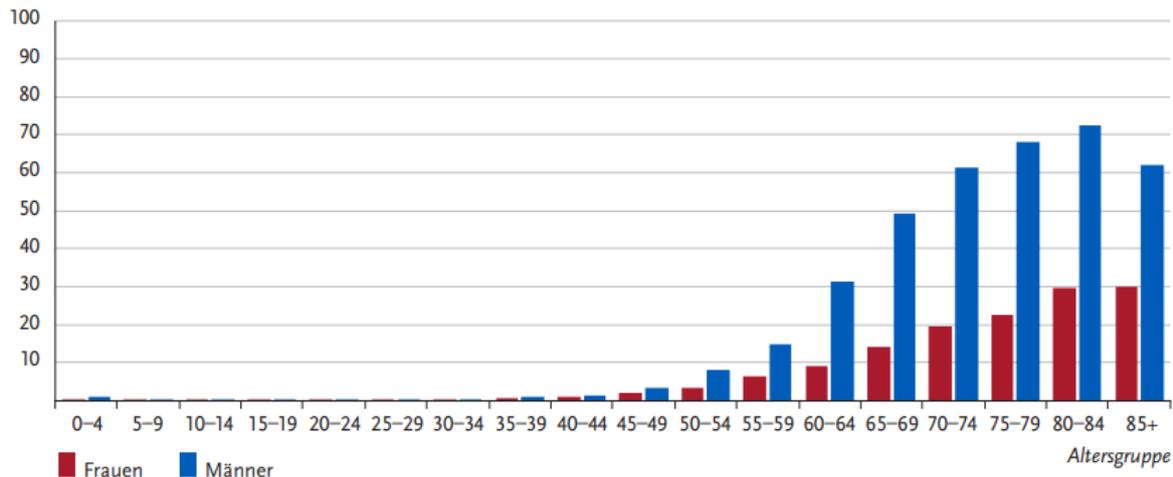


Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2017-2018 je 100.000

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [8]

Ursachen/Pathogenese

Die Leber nimmt eine zentrale Rolle beim Stoffwechsel, der Glukosespeicherung, der Lipid- und Cholesterinhomöostase, der Entgiftung und Verarbeitung von Xenobiotika, der endokrinen Regulierung von Wachstumssignalen, der Blutvolumenregulierung und der Immunüberwachung ein [9]. In der gesunden Leber erhält das Immunsystem die Homöostase aufrecht, auch wenn es über die Blutversorgung durch die Pfortader fremden Antigenen ausgesetzt ist [10, 11]. Sind diese Mechanismen fehlreguliert, verändern die komplexen inflammatorischen Signalwege, die zum HCC führen, das Immun-Mikromilieu der Leber [12]. Das HCC ist ein prototypischer entzündungsassoziierter Krebs, bei dem ca. 90% der Fälle mit einer anhaltenden Hepatitis (durch Virushepatitiden, übermäßigen Alkoholkonsum, NAFLD/NASH) assoziiert werden [2]. Beim HCC wurden verschiedene Mechanismen der Immunevasion identifiziert. Darunter fallen unter anderem die Hemmung der Antigenpräsentation, Vermehrung tumorassoziierter Makrophagen, Immundysregulierung durch Überexpression von *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4* (CTLA-4) und *Programmed Cell Death (-Ligand) 1* (PD-[L]1) und der Anstieg immunsuppressiver Zytokine [10, 13, 14]. Diese Mechanismen führen auch dazu, dass das HCC resistent gegen Chemotherapien/Zytostatika ist [15]. Immunstimulierende Therapien ermöglichen eine Behandlung des HCC [13, 14].

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC gehören virale Infektionen (insbesondere virale Hepatitiden), Alkohol- und Nikotinkonsum, erworbene Stoffwechseldefekte, erblich bedingte Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen (z. B. primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis) und anderweitige Erkrankungen, die zu Leberzellschädigungen (Fibrose und Zirrhose) führen [5, 6, 16]. Eine Zirrhose ist der Hauptrisikofaktor für ein HCC und kann durch Infektionen mit dem HBV- oder Hepatitis-C-

Virus (HCV), alkoholische Steatohepatitis (*Alcoholic Steatohepatitis*, ASH), erworbene Stoffwechselkrankheiten wie die nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) und die nicht-alkoholische Steatohepatitis (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH), sowie genetische Stoffwechselkrankheiten wie die Hämochromatose oder in einigen Fällen durch Alpha-1-Antitrypsin-Mangel verursacht werden [5].

In 80-90% der Fälle entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, mit einer jährlichen Inzidenz von 1-6% [2, 17]. Das Leberzirrhose-Risiko unterscheidet sich je nach Ursache der Erkrankung; weltweit zählen HBV- und HCV- sowie Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose, wobei die Ätiologien regional unterschiedlich sind [5, 6, 8]. In Afrika und Südostasien dominiert mit ca. 60% die HBV-Infektion, wohingegen in den westlichen Ländern, dank der Einführung wirksamer Vakzine, lediglich ca. 20% auf eine HBV-Infektion zurückzuführen sind. Eine chronische HBV-Infektion ist aufgrund der Virus-Integration in das menschliche Genom allerdings auch ohne Leberzirrhose ein Risikofaktor für das HCC. Dies betrifft hauptsächlich Afrika und Südostasien [5]. Diese Patient:innen haben zum Diagnosezeitpunkt meist eine bessere Leberfunktion als Patient:innen in westlichen Ländern [18]. HCV-Infektionen sind in Japan, Nordamerika und im westlichen Europa dominante Risikofaktoren. Für das westliche Europa wurde 2016 eine HCV-Prävalenz von weniger als 1,5% angegeben [19]. Langzeitstudien zeigen, dass etwa 2% der HBV-infizierten und 3-8% der HCV-infizierten zirrhotischen Patient:innen pro Jahr ein HCC entwickeln [5]. Aufgrund der direkt wirkenden antiviralen Therapien kann eine HCV-Infektion geheilt werden, wodurch das HCC-Risiko drastisch gesenkt werden kann und somit mit einer anhaltenden Reduktion der HCV-bedingten HCC-Inzidenz zu rechnen ist [2]. Dies gilt für Regionen, in denen die Patient:innen die Möglichkeiten haben, sich auf HCV testen zu lassen und die Infektion somit nicht unerkannt bleibt und entsprechend therapiert wird. Patient:innen, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, weisen trotz Viruselimination ein erhöhtes HCC-Risiko auf [20].

In Deutschland zählen neben einer HCV-Infektion der Alkoholkonsum zu den häufigsten Ursachen [6], wobei dieser hierzulande seit 2016 noch vor der HCV-Infektion als wichtigster Risikofaktor gilt [19]. Weltweit ist Alkoholkonsum eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose. Im Jahr 2019 konnte der Alkoholkonsum mit etwa einem Fünftel der weltweiten HCC-bedingten Todesfälle in Verbindung gebracht werden [21]. Insbesondere in der westlichen Welt (vor allem Zentral- und Osteuropa) gilt mit ca. 15-30% der HCC-Fälle ein regelmäßiger Alkoholkonsum, und die damit verbundene Entstehung einer Alkohol-bedingten Steatohepatitis (ASH) und nachfolgende Leberzirrhose als wichtiger Kofaktor für die Entwicklung eines HCC [2, 5, 6].

Die neuesten Entwicklungen in westlichen Ländern und Deutschland zeigen zudem eine deutliche Zunahme nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankungen (NAFLD) und nicht-alkoholischer Fettleberhepatitiden (NASH) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose [6]. Als Folge von Diabetes oder Adipositas ist die Zahl der HCC-Patient:innen mit bestehender metabolischer Lebererkrankung, insbesondere der NASH, deutlich gestiegen. Entsprechend hat die Inzidenz des HCC in der westlichen Welt deutlich zugenommen [2, 5]. Seit 2010 können

hier 15-20% der HCC-Fälle einer zugrundeliegenden NASH zugeordnet werden. Aufgrund der stetigen Zunahme der Prävalenz der NAFLD und NASH wird ein weiterer Anstieg der HCC-Neuerkrankungen prognostiziert [17]. Erwähnenswert sei an dieser Stelle, dass bei NAFLD/NASH-bedingtem HCC die Betroffenen in 20-30% der Fälle keine zugrundeliegende Leberzirrhose aufweisen [2]. Patient:innen in westlichen Ländern leiden häufiger unter NAFLD/NASH oder Alkoholmissbrauch und haben oft eine schlechtere Leberfunktion und einen schlechteren Gesundheitszustand als Patient:innen in Asien [18].

Als genetische Stoffwechselerkrankung sticht die hereditäre Hämochromatose hervor. Hämochromatose ist eine Eisenüberladung des Organismus, die durch eine erhöhte Aufnahme von Eisen aus der Nahrung und eine Ansammlung von Eisen in Organen wie Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse und Gelenken gekennzeichnet ist. Patient:innen, die eine Zirrhose aufgrund einer Hämochromatose entwickeln, entwickeln in 45% der Fälle ein HCC [1, 5].

Krankheitsverlauf und Symptomatik

Im sehr frühen bzw. frühen Stadium sind die HCC-Tumoren oft asymptomatisch. Treten Beschwerden auf, befinden sich die Patient:innen meist in einem fortgeschrittenen Stadium und haben bereits eine höhergradig gefäßinfiltrierende oder metastasierte Erkrankung [22, 23]. Zum Diagnosezeitpunkt stellen sich mehr als die Hälfte der Patient:innen in einem nicht-heilbaren Stadium (*Barcelona Clinic Liver Cancer* [BCLC]-Stadien C, D und teilweise B) vor [24]. Von diesen Patient:innen berichten initial ca. 90-95% von typischen Symptomen, bestehend aus Müdigkeit/Fatigue, Oberbauchschmerzen, einem tastbaren Tumor und Gewichtsverlust [23]. Im weiteren Verlauf können die Patient:innen unter Symptomen wie weiteren Schmerzen, Übelkeit, Fieber und Ikterus leiden.

Bei Patient:innen mit vorbestehender Leberzirrhose ist das Endstadium der Erkrankung vor allem durch die Dekompensation der Leberfunktion gekennzeichnet. Diese Patient:innen können Aszites, periphere Ödeme, Varizen, ein hepatorenales Syndrom, und eine hepatische Enzephalopathie entwickeln [23]. Da sich bei den mit 45% der diagnostizierten Fälle bei den meisten Patient:innen die Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt bereits ausgebreitet hat, ist eine Resektion oder Transplantation mit kurativer Intention aufgrund der dekompensierten Zirrhose nicht mehr möglich, die Prognosen sind entsprechend äußerst ungünstig (siehe auch Abschnitt 3.2.2). So liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC mit Fernmetastasen bei rund 3,1% [25, 26]. Als Komplikation kann der Tumor im fortgeschrittenen Stadium in die Vena portae (Pfortader) oder Vena cava inferior (Hohlvene) einbrechen und dort Tumorthromben bilden. Unbehandelte Patient:innen haben eine mediane Überlebensdauer von lediglich 2-5 Monaten [27]. Die in den meisten Fällen zugrundeliegende fortgeschrittene Leberzirrhose erschwert zudem die Therapiewahl und beeinflusst empfindlich die weitere Prognose der Patient:innen.

Die symptomatische Komorbidität durch die zugrundeliegende Lebererkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität der HCC-Patient:innen signifikant. Kardinalsymptom ist eine deutlich eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit. Sie leiden unter einer Kombination von Symptomen, die einerseits durch die zirrhotische Leber und andererseits durch den Tumor

selbst hervorgerufen werden [5]. Im Vergleich mit 14 anderen Krebsarten zeigten HCC-Patient:innen das dritthöchste Level an psychischer Belastung oder Stress [5].

Diagnostik

Das HCC wird bei klinischem Verdacht durch labormedizinische Parameter, bildgebende Verfahren und gegebenenfalls einer Biopsie mit histopathologischer Aufarbeitung diagnostiziert. Der diagnostische Prozess orientiert sich an den Empfehlungen der *European Association for the Study of the Liver* (EASL)-Guideline und in Deutschland vorwiegend an der gültigen S3-Leitlinie (Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliäre Karzinome) [5, 6].

Für Patient:innen mit Leberzirrhose, sowie Risikopopulationen (z. B. HCV/HBV-Infektion, nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung [*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD]/nicht-alkoholische Steatohepatitis [*Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH]), sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen empfohlen [6]. So soll im Rahmen der Früherkennung für Risikopopulationen alle sechs Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden [6, 17]. Die Sensitivität der Früherkennung kann durch eine zusätzliche α -Fetoprotein (AFP)-Bestimmung ergänzt werden [6]. Das AFP als Tumormarker ist für die Primärdiagnostik in den Hintergrund gerückt, stellt aber immer noch einen wichtigen Verlaufsmarker im Rahmen der Beurteilung des Therapieerfolgs dar [7]. Bei Patient:innen mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibroestadium wiederholt erhoben werden. Hierfür werden sowohl Leberenzyme im Serum untersucht als auch verschiedene *Score*-Systeme (u.a. Albumin-Bilirubin [ALBI]-*Score*, *Child-Pugh-Score*, siehe Beschreibung im Folgenden) eingesetzt. Als nicht-invasive Untersuchungstechnik der Lebersteifigkeit als Surrogatmarker einer Leberfibrose oder Zirrhose stehen verschiedene elastographische Verfahren, wie zum Beispiel die transiente hepatische Elastographie, die *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI)-Elastographie und die Magnetresonanz (MR)-Elastographie, zur Verfügung [6].

Die Diagnose des HCC erfolgt mittels bildgebender Diagnostik oder mittels Biopsie und Histopathologie. Zur bildgebenden Diagnostik gehören die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die kontrastmittelverstärkte Sonografie (*Contrast Enhanced Ultrasound*, CEUS). Das HCC wird primär anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase diagnostiziert [6]. Eine bioptische Sicherung zur Gewinnung des Tumorgewebes mit nachfolgender histologischer und gegebenenfalls immunhistochemischer und molekularpathologischer Diagnostik ist meist nicht zwingend notwendig, aber empfehlenswert. Von der S3-Leitlinie wird sie bei zirrhotischer Leber, bei nicht-zirrhotischer Leber vor definitiven therapeutischen Maßnahmen, vor einer palliativen Therapie mit therapeutischer Konsequenz, Studieneinschluss oder in der kurativen Situation, wenn ein uncharakteristisches Kontrastmittelverhalten auftritt, empfohlen [6].

Einteilung der Krankheitsstadien

Die genaue Klassifikation der Erkrankung ermöglicht eine Prognose und die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungen für die Patient:innen [5, 6, 28]. In der Onkologie hängt die Prognose von Patient:innen mit soliden Tumoren ausschließlich vom Tumorstadium ab, Patient:innen mit HCC sind hier jedoch ein Sonderfall. Da dem Tumor meist eine Leberzirrhose zugrunde liegt, hängen die Prognose und klinische Entscheidungsfindung bei HCC-Patient:innen vom Tumorstadium, der Leberfunktion und dem körperlichen Leistungszustand ab. Diese Entitäten bestimmen gleichzeitig die Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Behandlungen [5-7, 29].

Zur Klassifikation der Erkrankung kann auf unterschiedliche *Score*-Systeme zurückgegriffen werden. Die Schwere der Leberfunktionseinschränkung wird unter anderem über den *Child-Pugh-Score* quantifiziert [30]. Für den *Child-Pugh-Score* wird jedem der fünf laborchemischen und klinischen Kriterien Gesamtbilirubin, Serumalbumin, *International Normalized Ratio* (INR), Vorhandensein von Aszites und/oder hepatischer Enzephalopathie, abhängig von deren Wert bzw. Grad ein Punktwert zwischen 1 und 3 zugeordnet. Die einzelnen Punkte werden zu einer Summe zwischen 5 und 15 Punkten addiert und klassifiziert. Eine niedrige Punktezahl von 5-6 (Klasse A) bedeutet ein frühes Stadium der Leberzirrhose, das mit den besten Überlebensraten (1-Jahres-Überlebensrate nahezu 100%) einhergeht. Klasse B entspricht 7-9 Punkten (1-Jahres-Überlebensrate ca. 80%) und Klasse C 10-15 Punkten (1-Jahres-Überlebensrate ca. 50%). Höhere *Child-Pugh-Score*-Werte weisen auf eine Verschlechterung der Leberfunktion hin. Je höher die Werte, desto schlechter die Überlebensrate von Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion [30, 31]. Durch den *Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score*, in Kombination mit bestimmten medizinischen Kriterien (*Standard Exceptions*), wird bei HCC-Patient:innen die Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation eingeschätzt. Ein geringer *MELD-Score* bedeutet ein geringes und ein hoher *MELD-Score* ein hohes Risiko, dass die Patient:innen die nächsten drei Monate auf der Warteliste nicht überleben. Bei Patient:innen mit Leberzirrhose wird die Dringlichkeit zur Transplantation durch den lab-*MELD-Score* erfasst und lässt sich aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR berechnen [32]. Um das Ausmaß der Leberfunktionsstörung zu beurteilen hat sich als verlässliche und reproduzierbare Alternative *ALBI-Score* herausgestellt, welcher lediglich von den objektiven Parametern, Albumin und Bilirubin, abhängig ist [33]. Der *ALBI-Score* ist ein nützliches prognostisches Instrument, anhand dessen HCC-Patient:innen über die verschiedenen BCLC-Stadien und *Child-Pugh-Score* Klassen stratifiziert werden können [5, 33]. Eine Verschlechterung der Leberfunktion wird dabei über drei Grade definiert. Grad 1 entspricht dabei einem geringen, Grad 2 einem intermediären und Grad 3 dem höchsten Mortalitätsrisiko [33]. Der *ALBI-Score* reflektiert die Leberfunktionseinschränkung und korreliert folglich mit dem Überleben und der Verträglichkeit bzw. der Anwendbarkeit von Tumortherapien [33]. Der Tumormarker AFP kann als diagnostischer und prognostischer Faktor herangezogen werden. Ein AFP-Wert von 20 ng/ml wird im Allgemeinen als pathologische Schwelle verwendet; Werte von mehr als 400 ng/ml gelten als suggestiv für ein HCC, insbesondere zusammen mit einem suspekten Sonographie-Befund [34]. Laut EASL sind Schwellenwerte von >200 ng/ml und/oder >400 ng/ml prognostische Faktoren für schlechtere Outcomes in der klinischen Forschung [5].

So kann eine hohe AFP-Konzentration Hinweis auf ein erhöhtes HCC-Rezidivrisiko und damit ein geringeres Überleben sein [35].

Im Gegensatz zu der in der Onkologie der soliden Tumoren gängigen Tumor-Lymphknoten-Metastasen (*Tumor-Node-Metastasis*, TNM)-Klassifikation wird bei der Klassifikation des HCC, sowohl von europäischen als auch von US-amerikanischen Leitlinien, überwiegend die BCLC-Klassifikation zur Messung des Schweregrades der Tumorerkrankung verwendet [5, 6, 29]. Das BCLC-Klassifikationssystem verbindet Tumorausdehnung, Leberfunktion sowie Performancestatus (PS) zu einer Gesamtklassifikation und wird für prognostische Vorhersagen und die Zuordnung von geeigneten Therapiestrategien (siehe Abschnitt 3.2.2) empfohlen [5-7, 29]. Im BCLC-Update von 2022 wird eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Klassifikation beschrieben. Diese sieht eine Einteilung der BCLC-Stadien in 0 bis D vor (siehe Abbildung 2). Es werden ein sehr frühes, frühes, intermediäres, fortgeschrittenes und ein Endstadium unterschieden [5, 35].

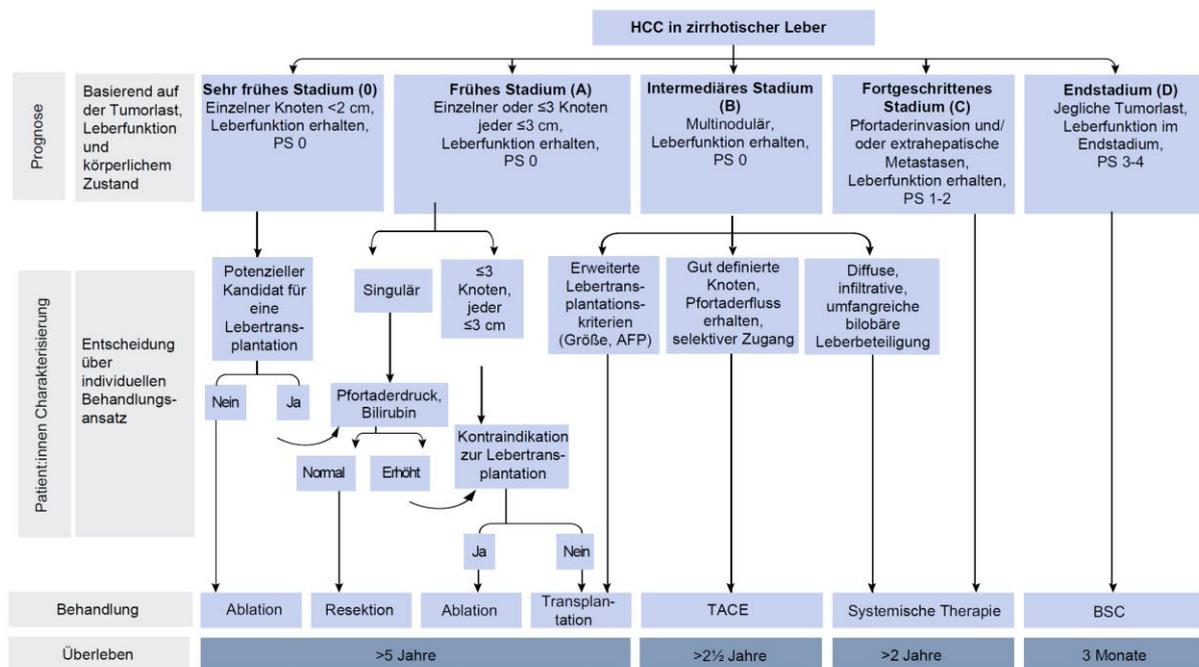


Abbildung 2: Modifizierte BCLC-Klassifikation und Therapieempfehlungen

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best-Supportive-Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; PS: Performancestatus; TACE: Transarterielle Chemoembolisation

Quelle: Reig et al. *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update* [35]

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab als Erstlinientherapie erhalten können.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient:innen mit HCC im fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren Stadium (Patient:innen im BCLC-Stadium B, die nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet sind, sowie im BCLC-Stadium C), die eine Therapie mit palliativer Zielsetzung erhalten.

Therapieempfehlungen und Therapieziele

Die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des HCC sowie eine Abschätzung der Prognose werden hauptsächlich durch die Tumorausdehnung sowie durch die Leberfunktion bestimmt. Grundsätzlich besteht die Behandlung des HCC in stadienadaptierten chirurgischen, interventionellen und systemtherapeutischen Maßnahmen. Die Therapieplanung sollte interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz erfolgen [6, 17].

Das nicht resezierbare HCC gilt als weitgehend nicht-chemosensitiv [5]. Eine Aussicht auf Heilung besteht nur bei einer Lebertransplantation oder der kompletten chirurgischen oder physikalischen Entfernung des Tumors (z. B. Resektion, perkutane Ablation) [36, 37]. Allerdings ist das Wiederauftreten des Tumors nach der Operation bei mehr als 90% der HCC-Patient:innen ein großes Problem [38]. Bei Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC mit Fernmetastasen liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei nur etwa 3,1% [25, 26]. Mit einer systemischen Behandlung ist eine vollständige Heilung in der Regel nicht möglich, sie kann jedoch die Überlebenszeit verlängern, das Tumorwachstum verzögern und die Lebensqualität verbessern [28].

Wie in Abbildung 2 dargestellt, erfolgt entsprechend der BCLC-Klassifikation die kurative Therapie des HCC mittels radikaler Tumorresektion oder Ablation, sowie in ausgewählten Fällen mittels Lebertransplantation. Ist eine kurativ intendierte Therapie nicht möglich, der Tumor aber noch auf die Leber beschränkt, können palliativ intendierte transarterielle Therapiekonzepte eingesetzt werden, z. B. mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) oder einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT/TARE). Für eine sichere Anwendung dieser Verfahren ist eine erhaltene Leberfunktion Voraussetzung [6, 28]. Hat der Tumor bereits in andere Organe gestreut, kann eine palliative Systemtherapie erfolgen. Patient:innen, deren Lebergewebe schon zu stark zerstört ist oder deren körperlicher Zustand keinen Eingriff mehr zulässt, erhalten *Best-Supportive-Care* (BSC) [5, 6, 28].

Für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) oder eine lokoregionäre Therapie (entsprechend BCLC-Stadium B), insbesondere eine TACE, nicht (mehr) in Betracht. Hat sich der Tumor zu

weit ausgebreitet, z. B. durch Metastasen oder Makrogefäßinvasion, ist eine gezielte, auf die Leber beschränkte Behandlung nicht mehr sinnvoll. Bei Patient:innen mit guter bis mäßiger Leberfunktion (*Child-Pugh-Score* Klasse A und Klasse B) kann eine Systemtherapie eingesetzt werden [28]. Zur Systemtherapie in der Erstlinienbehandlung des HCC stehen in Deutschland Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Sorafenib und Lenvatinib zur Verfügung [6].

***Child-Pugh-Score* Klasse A**

HCC-Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A und BCLC-Stadium C oder B mit einer Tumorlokalisation, die ablativ bzw. transarteriell nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, soll eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden. Besteht eine Kontraindikation gegen die Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab, soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinaseinhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden (Empfehlungsgrad A) [6].

***Child-Pugh-Score* Klasse B**

Für einzelne HCC-Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse B (bis 8 Punkte) mit BCLC-Stadium C oder einer Tumorlokalisation, die interventionell oder operativ nicht therapiert werden kann, und mit gutem Allgemeinzustand (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]-Status 0-1), kann entsprechend S3-Leitlinie eine Systemtherapie mit Sorafenib (Empfehlungsgrad 0) oder eine Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden (konsensbasierte Empfehlung) [6].

Ab der *Child-Pugh-Score* Klasse B8 wird bei HCC in der Regel keine systemische Tumorthherapie mehr durchgeführt, da eine eingeschränkte Leberfunktion mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer höheren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen assoziiert ist [6].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tremelimumab und Durvalumab

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte in der systemischen Therapie des HCC erzielt, sodass für die Erstlinientherapie inzwischen verschiedene Wirkstoffe verfügbar sind [17]. Trotz dieser Verbesserung ist die Prognose bei HCC allerdings nach wie vor ungünstig und mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert. In Deutschland treten derzeit rund 8.000 Todesfälle durch Lebertumore (entsprechend ICD-10 C22) pro Jahr auf [8]. Mit zunehmendem Stadium verschlechtert sich die Prognose, das Gesamtüberleben von HCC-Patient:innen liegt im intermediären (BCLC-Stadium B) bzw. fortgeschrittenem Stadium (BCLC-Stadium C) bei <2,5 bzw. <2 Jahren [35]. Ohne Behandlung versterben die meisten HCC-Patient:innen innerhalb von sechs Monaten nach Diagnose [39].

Das HCC entwickelt sich in der Regel zunächst asymptomatisch, bei vielen Patient:innen mit HCC hat sich daher die Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt bereits in ein späteres, nicht mehr kuratives Stadium entwickelt, [40-42]. Bei der Wahl der geeigneten Therapie in dieser palliativen Situation sind neben der Verlängerung des Überlebens die Verträglichkeit und der Erhalt einer guten Lebensqualität wichtige Kriterien. Da das HCC zumeist auf Basis einer bestehenden Leberzirrhose entsteht, ist das klinische Bild einer:typischen HCC-Patient:in

durch zahlreiche Komorbiditäten, Leberfunktionsstörungen und einen reduzierten Allgemeinzustand charakterisiert. Viele durch das HCC hervorgerufene Symptomatiken resultieren in zusätzlichen Einbußen in der im Vorhinein bereits verringerten Lebensqualität. Diese Faktoren erschweren weiterhin die Wahl einer geeigneten Therapie; der Erhalt der häufig bereits bei Diagnosestellung eingeschränkten Leberfunktion ist hierbei von großer Bedeutung [17]. Die Toxizität systemischer Therapien kann die bereits bestehende Leberfunktionsstörung verschlimmern und das Risiko von leberbedingten Nebenwirkungen erhöhen [43]. Die eingeschränkte Leberfunktion kann bei einem relevanten Anteil der Patient:innen den Einsatz systemischer Therapien limitieren.

Die dem HCC zugrunde liegende Lebererkrankung und der aus der Zirrhose resultierende Pfortaderhochdruck (portale Hypertension) erhöhen das Risiko von gastrointestinalen Blutungen. Gastrointestinale Varizen, von denen Ösophagusvarizen die häufigsten sind, entwickeln sich als Folge der portalen Hypertension und können potenziell lebensbedrohliche Blutungen verursachen [44, 45]. Die Varizenblutung ist eine der schwere, unmittelbar lebensbedrohliche Komplikation und verursacht 70% aller gastrointestinalen Blutungen bei Patient:innen mit portaler Hypertension. Die Neigung zur Entwicklung von Varizen nimmt mit dem Schweregrad der Lebererkrankung zu. Bei Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A liegt die Prävalenz von gastrointestinalen Varizen bei 42,7%, bei Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse B bei 70,7% [44, 45].

Bisher waren nur eingeschränkt systemische Therapieoptionen für das fortgeschrittene HCC verfügbar. Bis zur Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Jahr 2020 waren nur Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sorafenib und Lenvatinib verfügbar. Diese boten lediglich eine moderate etwa 1-jährige Verlängerung des Gesamtüberlebens, die jedoch aufgrund weitreichender Nebenwirkungen weitere Einbußen in der Lebensqualität mit sich bringen. Mit Atezolizumab und Bevacizumab zeigten sich dagegen in der Studie IMbrave150 klinisch bedeutsame Vorteile im Vergleich zu Sorafenib in Bezug auf die von den Patient:innen berichtete Lebensqualität und Funktionsfähigkeit [46]. Die Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab stellte einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung von Patient:innen mit HCC dar. Erstmals stand eine Kombinationstherapie basierend auf einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung, dem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einem *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)-Antikörper. Trotz der Verbesserung der Überlebensraten (medianes Gesamtüberleben 19,2 Monate) und Lebensqualität im Vergleich zum vorherigen Therapiestandard Sorafenib (medianes Gesamtüberleben 13,4 Monate) sind die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie zu beachten [45, 47, 48]. In der Studie IMbrave150 wurde im Atezolizumab und Bevacizumab-Arm eine höhere Inzidenz von Blutungen, einschließlich tödlicher Blutungen, im Vergleich zum Sorafenib-Arm berichtet. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei den Patient:innen der IMbrave150-Studie um Patient:innen mit HCC im fortgeschrittenen Stadium handelt, welches mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist (z. B. makrovaskuläre Invasions mit konsekutiv erhöhter Varizenblutungsgefahr) [35]. Patient:innen, die mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelt werden, sollten daher vor und gegebenenfalls auch während der Therapie eine angemessene endoskopische Untersuchung und Behandlung von Ösophagusvarizen erhalten [48, 49].

Ebenfalls kann es hierdurch zu einer Verzögerung des Therapiestarts kommen, der Einsatz von Bevacizumab sollte erst verzögert nach einer Varizenligatur erfolgen.

Für Patient:innen mit Kontraindikation für eine Immuntherapie oder für die Kombination Atezolizumab und Bevacizumab sind die Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Lenvatinib Alternativen in der Erstlinie [6]. Über viele Jahre war Sorafenib die Standard-Erstlinientherapie für Patient:innen mit einem HCC im fortgeschrittenen Stadium (BCLC-Stadium C). Das mediane Gesamtüberleben unter Sorafenib stieg im Vergleich zu Placebo von 7,9 auf 10,7 Monate [17, 42, 50]. Zur Anwendung bei Patient:innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (*Child-Pugh-Score* Klasse B, 7 und 8 Punkte) liegen nur wenige Erfahrungen vor, der Nutzen in dieser Gruppe ist limitiert [17]. Als weiteres Medikament in der Erstlinientherapie wurde 2018 Lenvatinib zugelassen. Unter der Therapie mit Lenvatinib lag das mediane Gesamtüberleben bei 13,6 Monaten, im Vergleichsarm (Sorafenib) bei 12,3 Monaten [17, 42, 51]. Bei Sorafenib und Lenvatinib handelt es sich um Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren, die ein entsprechendes Nebenwirkungsprofil aufweisen. Patient:innen unter Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie sollten, insbesondere zu Therapieeinleitung, in engmaschigem Abstand laborchemisch und klinisch überwacht werden. Bei Patient:innen in *Child-Pugh-Score* Klasse B sollte Sorafenib aufgrund seiner potenziell stärker ausgeprägten Nebenwirkungen in reduzierter Dosis begonnen und erst bei guter Verträglichkeit auf die volle Dosis erhöht werden. Unter anderem Fatigue, Appetit- und Gewichtsverlust, Hand-Fuß-Syndrom, Hypertension und Diarrhoe gehören zu den Hauptnebenwirkungen beider Tyrosinkinaseinhibitoren und können für die Patient:innen sehr belastend sein. Ein konsequentes Nebenwirkungsmanagement ist daher essentiell [17, 42, 48].

Insgesamt haben die Fortschritte bei der Behandlung von HCC zwar zu einer deutlichen Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens geführt, jedoch konnte eine merkliche Steigerung des 3-Jahresüberlebens bisher nicht gezeigt werden. Zusätzliche therapeutische Optionen, die ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweisen, die Lebensqualität erhalten sowie die Leberfunktion erhalten, sind essentiell, um mehr Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ein längeres Gesamtüberleben zu ermöglichen. Da das HCC als weitgehend nicht-chemosensitiv eingestuft wird [5], sind alternative neue Wirkansätze und Therapiestrategien entscheidend.

Eine duale Immuncheckpoint-Blockade durch die Kombination von Tremelimumab mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab, die sowohl auf den PD-1- als auch auf den CTLA-4-Signalweg abzielt, bietet das Potenzial, die jeweilige Antitumorwirkung zu verstärken, da die Wirkmechanismen dieser Signalwege in unterschiedlichen Phasen der Immunaktivierung und an verschiedenen Stellen ansetzen [52, 53]. Funktional erschöpfte CD8⁺ T-Zellen, welche die Oberflächenrezeptoren CTLA-4 und PD-1 überexprimieren, als auch die Überexpression von PD-L1 auf Tumorzellen sind charakteristisch für das Tumor-Mikromilieu des HCC [54, 55]. Dies lässt vermuten, dass mehr als ein Mechanismus in der Immundysregulierung beteiligt sein könnte, die beim HCC auftritt. Somit ist die Kombination zweier verschiedener, aber komplementär wirkender Immuncheckpoint-Inhibitoren eine

sinnvolle Strategie für die Therapie des HCC, welche eine langanhaltende antitumorale Immunantwort auslösen kann.

Beim sogenannten *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab* (STRIDE)-Regime wird einmalig eine hohe Anfangsdosis von 300 mg Tremelimumab in Kombination mit 1.500 mg Durvalumab verabreicht; im Anschluss erhalten die Patient:innen eine Fixdosis von 1.500 mg Durvalumab alle vier Wochen. Durch die einmalige Gabe von Tremelimumab ist dies die erste Kombinationstherapie zweier immunonkologischer (IO) Substanzen mit einem einfach umzusetzenden Therapieregime in der Erstlinie. Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der HIMALAYA-Studie erstmalig für eine duale Checkpoint-Inhibition ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil von STRIDE im Vergleich zu Sorafenib. Dabei ist die Kombination von Tremelimumab und Durvalumab die erste Therapie im fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, für die 3-Jahres-Überlebensdaten berichtet wurden [56]. 30,7% der Patient:innen waren 3 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab am Leben (Sorafenib: 20,2%). Gegenüber Sorafenib wurde das Sterberisiko über alle Subgruppen hinweg um 22% reduziert [57], unter anderem auch bei den Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion (gemessen am ALBI-Score) und beim HCC mit unterschiedlichen Ätiologien und insbesondere auch bei nicht-viraler Genese. Bei Behandlung mit STRIDE wurde eine fast vierfache Steigerung der objektiven Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib erreicht (20,1% vs. 5,1%) [58].

Zudem wies die Kombinationstherapie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. Die Zugabe von Tremelimumab zu Durvalumab resultierte in einem gleichbleibenden Nebenwirkungsprofil gegenüber vorherigen Studien mit Durvalumab, ohne Zunahme der schweren Lebertoxizität [51, 56, 59]. Bei Patient:innen, die mit STRIDE behandelt werden, ist vor Behandlungsbeginn keine Endoskopie zum Screening auf gastrointestinale Blutungsrisiken oder weitere Untersuchung anderer hämorrhagischer Risiken erforderlich. Dennoch traten bei keinem/keiner der Studienteilnehmer:innen behandlungsbedingte gastrointestinale Blutungen auf. Dies erlaubt einen sofortigen Behandlungsbeginn [51] und ermöglicht die Anwendung von STRIDE bei einer breiten Patientenpopulation, die für eine IO-Therapie geeignet ist.

In der Zulassungsstudie HIMALAYA zeigten sich Vorteile von STRIDE gegenüber Sorafenib durch:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer gleichzeitig höheren Ansprechrate gegenüber Sorafenib,
- einen Vorteil im Gesamtüberleben für nahezu alle Subgruppen, insbesondere auch bei Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion (ALBI-Score 2/3) und Patient:innen mit nicht-viraler Ätiologie des HCC,
- ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil,
- eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Generell bietet die Therapie mit einer einmaligen Gabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie, in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC für eine breite Patientenpopulation:

- die erste Kombinationstherapie zweier IO-Substanzen als einfach umzusetzendes Therapieregime mit geringem Therapieaufwand aufgrund der nur einmaligen initialen Gabe des Kombinationspartners Tremelimumab und in einem 4-wöchentlichen Therapiezyklus,
- einen sofortigen Behandlungsbeginn ohne Notwendigkeit für ein *Screening* auf Varizen und deren potenzielle Behandlung.

Im adjustierten indirekten Vergleich zum aktuellen Therapiestandard Atezolizumab und Bevacizumab erreicht die Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab:

- eine vergleichbare Verbesserung des Gesamtüberlebens – als erste Kombinationsimmuntherapie im fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für die 3-Jahres-Überlebensdaten berichtet wurden,
- eine gleichwertige, gute Verträglichkeit.

Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab adressiert somit eindrücklich und nachhaltig den dringenden Bedarf nach wirkungsvollen Therapieoptionen für die Erstlinie, welche die Prognose für die betroffenen Patient:innen verbessern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für Deutschland liegen für das HCC (ICD-10 C22.0) keine bundesweiten epidemiologischen Daten zu Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC vor. Daher bezieht sich die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz auf Lebertumore (ICD-10 C22) insgesamt. Die Basis dafür bilden Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sowie der Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ des RKI [8].

Inzidenz von Lebertumoren

Pro Jahr treten in Deutschland ca. 9.500 neue Fälle, bei fast 8.000 Todesfällen, auf [8]. Im Jahr 2018 erkrankten 2.820 Frauen und 6.690 Männer in Deutschland an einem Lebertumor. Für das Jahr 2022 prognostizierte das RKI insgesamt 10.500 Neuerkrankungen [8]. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten sind seit 1999 bei beiden Geschlechtern leicht angestiegen. Seit ca. fünf Jahren zeichnet sich bei Männern jedoch ein Rückgang der beiden Raten ab [8]. Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen fasst Tabelle 3-1 zusammen.

Tabelle 3-1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Lebertumore (ICD-10 C22) in Deutschland

Inzidenz	2017		2018		2019		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	3.030	6.350	2.820	6.690	2.953	6.510	3.100	7.400
Rohe Erkrankungsrate ^a	7,2	15,6	6,7	16,3	7	15,9	7,4	17,9
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	3,8	9,9	3,5	10,3	3,6	9,8	3,7	10,8
Mittleres Erkrankungsalter ^c	75	71	75	71	noch nicht berichtet			

Mortalität	2017		2018		2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	2.697	5.213	2.689	5.301	2.649	5.519	2.781	5.301
Rohe Sterberate ^a	6,4	12,8	6,4	13,0	6,3	13,5	6,6	13,8
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	3,1	7,8	3,0	7,7	3,0	7,9	3,1	8,0
Mittleres Sterbealter ^c	77	74	77	74	77	74	noch nicht berichtet	
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		Männer	
Prävalenz (2018)	3.900	9.300	5.700	12.000	7.900		14.600	
Prävalenz (2019)	4.099	9.499	5.843	12.480	noch nicht berichtet			
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^d	12 (7-18)	15 (13-20)	9 (4-14)	7 (6-11)				
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^d	14 (8-21)	18 (16-24)	12 (5-21)	11 (9-15)				
<p>a: Je 100.000 Personen</p> <p>b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung</p> <p>c: Median</p> <p>d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)</p> <p>Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebisbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatient:innen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.</p> <p>Quellen: Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [8], Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [60]</p>								

In Bezug auf die Neuerkrankungen bestehen wesentliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Bei Männern ist die Inzidenz von Lebertumoren deutlich höher als bei Frauen. Das mediane Erkrankungsalter lag im Jahr 2018 für Männer bei 71 Jahren, für Frauen bei 75 Jahren (siehe Tabelle 3-1).

Insgesamt steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei der höchste Wert bei Männern in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen, bei Frauen in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen erreicht wird. Bei Kindern und Jugendlichen tritt HCC äußerst selten auf und kann daher in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) für das Jahr 2019 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
Inzidenz 2019	Frauen	11	<5	<5	<5	<5	7	7	19	26
	Männer	12	<5	<5	<5	6	8	16	15	46
	Gesamt	23	<5	6	<5	9	15	23	34	72
Altersgruppe in Jahren		45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85
Inzidenz 2019	Frauen	56	99	180	285	371	406	500	562	417
	Männer	90	209	507	747	1.151	1.025	1.249	924	498
	Gesamt	146	308	687	1.032	1.522	1.431	1.749	1.486	915
Datenstand: 13.09.2022										
Datum der Abfrage: 28.12.2022										
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [60]										

Die schlechte Prognose von Lebertumoren spiegelt sich in den Überlebensraten wider: Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland für Männer bei 18%, für Frauen bei 14%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 11% bzw. 12% (siehe Tabelle 3-1).

Prävalenz von Lebertumoren

Die Angabe zur 5-Jahres-Prävalenz berücksichtigt Personen, bei denen innerhalb der letzten fünf Jahre Krebs diagnostiziert wurde [8].

Im Jahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz für Lebertumore in Deutschland für Frauen bei 4.099, für Männer bei 9.499 (siehe Tabelle 3-3). Die Altersgruppe der ≥75-Jährigen weist mit 5.585 Erkrankten die höchste Fallzahl auf.

Tabelle 3-3: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) für das Jahr 2019 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	115	258	734	1.094	1.898	4.099
	Männer	152	504	1.983	3.173	3.687	9.499
	Gesamt	267	762	2.717	4.267	5.585	13.598
Datenstand: 13.09.2022							
Datum der Abfrage: 28.12.2022							
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [60]							

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2023-2028 geschätzt. Anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl wird die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2023-2028 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des HCC der letzten fünf verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-4). Um die unterschiedlichen Entwicklungen bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, werden Inzidenz und Prävalenz für Frauen und Männer separat betrachtet.

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2015-2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate pro 100.000)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate pro 100.000)
2015	Frauen	2.877	6,9	3.839	9,2
	Männer	6.485	16,1	9.123	22,5
2016	Frauen	2.863	6,9	3.886	9,3
	Männer	6.844	16,9	9.543	23,4
2017	Frauen	2.950	7,0	4.126	9,8
	Männer	6.352	15,6	9.621	23,6
2018	Frauen	2.837	6,8	3.996	9,5
	Männer	6.843	16,7	9.877	24,1
2019	Frauen	2.953	7,0	4.099	9,7
	Männer	6.510	15,9	9.499	23,1

Datenstand: 13.09.2022
Datum der Abfrage: 28.12.2022
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [60]

Schätzung zu Inzidenz und Prävalenz (2023-2028)

Die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz zeigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern über die Jahre von 2015-2019 relativ konstante Zahlen mit einem leichten Anstieg der prävalenten Patient:innen seit 2015 (siehe Tabelle 3-4).

Da davon ausgegangen wird, dass sich dieser Trend weiter fortsetzt, werden die erwarteten Inzidenz- und Prävalenzraten für die Jahre 2023-2028 mittels linearer Regression bestimmt. Grundlage hierfür bilden die letzten verfügbaren Daten des RKI für Lebertumore (ICD-10 C22) aus den Jahren 2015-2019.

Dafür wurden folgende Regressionsgleichungen ermittelt, wobei x für das Jahr und y für die rohe Inzidenz- bzw. 5-Jahres-Prävalenzrate steht:

Rohe Inzidenzrate (Frauen): $y=0,01x + 6,89$ ($R^2=0,0357$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (Frauen): $y=0,12x + 9,14$ ($R^2=0,5538$)

Rohe Inzidenzrate (Männer): $y=-0,06x + 16,42$ ($R^2=0,0302$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (Männer): $y=0,19x + 22,77$ ($R^2=0,2557$)

Mit Hilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2023-2028 die in Tabelle 3-5 aufgeführten rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für Frauen und Männer berechnet [61].

Um die Fallzahlen zu Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023-2028 zu berechnen, wurden die rohen Raten der jeweiligen Jahre anschließend mit der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahl multipliziert. Hierbei wurde auf die Variante 6 (G1-L2-W2) der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen [62]. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3-5. Es ist anzumerken, dass es sich bei der linearen Extrapolation um eine vereinfachende Schätzung handelt, sodass eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 3-5: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) der Jahre 2023-2028 in Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahrentwicklung (G1-L2-W2 in 1.000)	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz (Fallzahlen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
2023	Frauen	42.908	7,1	11,1	3.025	4.746
	Männer	41.545	15,5	25,8	6.423	10.723
	Gesamt	84.453	-	-	9.448	15.468
2024	Frauen	42.980	7,1	11,2	3.034	4.805
	Männer	41.598	15,4	26,0	6.406	10.816
	Gesamt	84.578	-	-	9.441	15.621
2025	Frauen	43.043	7,1	11,3	3.043	4.864
	Männer	41.646	15,3	26,2	6.388	10.907
	Gesamt	84.688	-	-	9.432	15.771
2026	Frauen	43.093	7,1	11,4	3.051	4.921
	Männer	41.684	15,3	26,4	6.369	10.996
	Gesamt	84.777	-	-	9.420	15.917

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahlentwicklung (G1-L2-W2 in 1.000)	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz (Fallzahlen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
2027	Frauen	43.130	7,1	11,5	3.058	4.977
	Männer	41.709	15,2	26,57	6.348	11.082
	Gesamt	84.839	-	-	9.406	16.059
2028	Frauen	43.153	7,1	11,66	3.064	5.032
	Männer	41.723	15,2	26,76	6.325	11.165
	Gesamt	84.876	-	-	9.389	16.197

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre, langfristiger Wanderungssaldo 200.000

Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [60], Statistisches Bundesamt (DESTATIS).
Vorausberechneter Bevölkerungsstand [62]

Für das Jahr 2023 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 9.448 Neuerkrankungen, die bis zum Jahr 2028 leicht auf 9.389 sinkt. Die 5-Jahres-Prävalenzrate für das Jahr 2023 wird auf 15.468 Patient:innen geschätzt, mit einem Anstieg auf 16.197 Patient:innen bis 2028.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	2.551-12.318 davon mit <i>Child- Pugh-Score</i> Klasse A: 1.925-9.295 mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B: 626-3.023	2.248-10.852 davon mit <i>Child- Pugh-Score</i> Klasse A: 1.696-8.189 mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B: 552-2.663
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3.

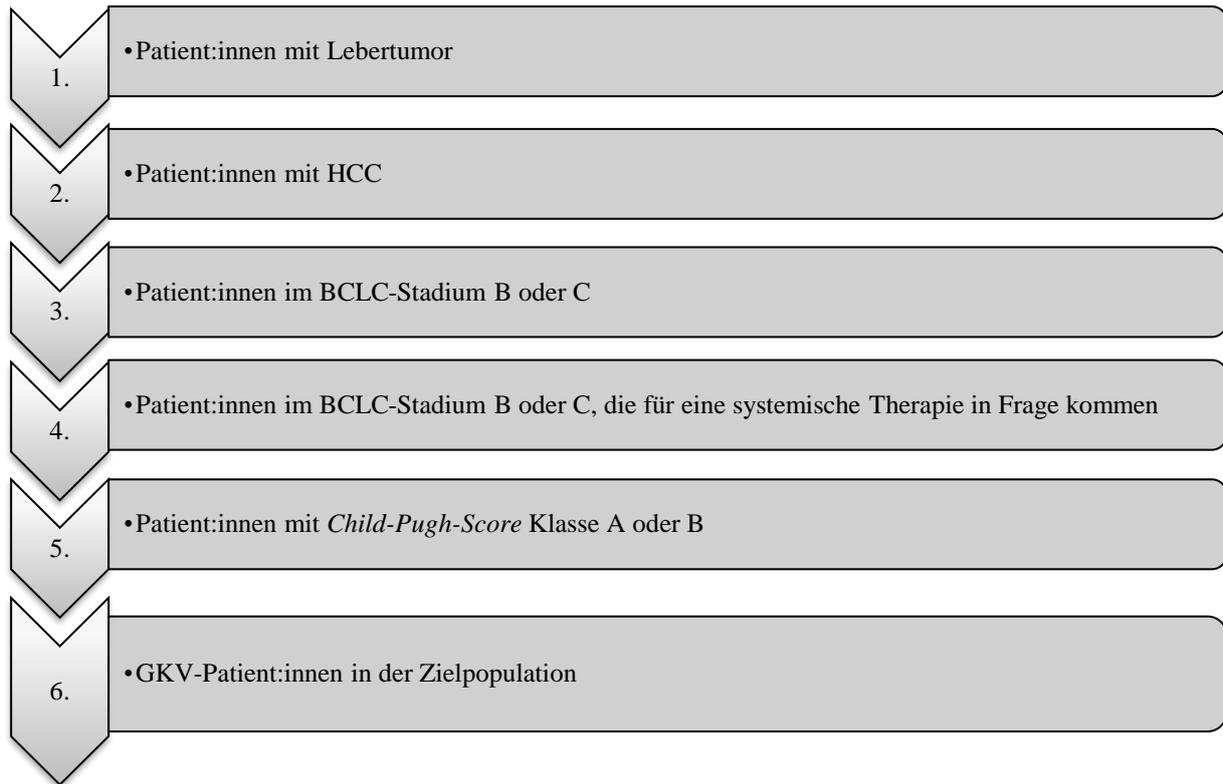


Abbildung 3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatozelluläres Karzinom

1. Patient:innen mit Lebertumor

Als Schätzwert für die Berechnung der Zielpopulation wurde die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von Lebertumoren für das Jahr 2023 als Untergrenze und die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für 2022 und der Inzidenz für 2023 als Obergrenze herangezogen. Damit werden auch Patient:innen berücksichtigt, die vor 2023 mit einem Lebertumor diagnostiziert wurden und für die im Betrachtungsjahr eine systemische Therapie in Frage kommt. Die ermittelte Anzahl von 15.468-24.748 Patient:innen bildet die Basis für die weitere Berechnung der Zielpopulation.

Die in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von Lebertumoren umfassen nicht nur Erwachsene, sondern auch minderjährige Patient:innen, die gemäß Zulassung nicht für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab in Frage kommen. Die Datenbank des ZfKD enthält zwar altersgruppenspezifische Angaben, allerdings erlaubt die vorgegebene Gruppeneinteilung (0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 Jahre) nur die Berechnung des Anteils der 0- bis 19-Jährigen, nicht der Minderjährigen alleine (0-17 Jahre). Aufgrund des hohen durchschnittlichen Erkrankungsalters (siehe Tabelle 3-2) kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die angegebenen Zahlen die erwachsene Population adäquat widerspiegeln.

2. Patient:innen mit HCC

Entsprechend der Angaben deutscher Krebsregister liegt der Anteil des HCC an allen Lebertumoren in Deutschland zwischen 65% [8] und 68,8% [63]. Somit lässt sich aus der Anzahl der Patient:innen mit Lebertumor im Jahr 2023 die Anzahl der Patient:innen mit HCC ableiten. Im Jahr 2023 werden demnach 10.054-17.027 Patient:innen an einem HCC erkrankt sein.

3. Patient:innen im BCLC-Stadium B oder C

Zur Abschätzung der Anzahl Patient:innen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium entsprechend Stadium B und C des BCLC-Klassifikationssystems wurden drei deutsche Studien herangezogen, deren Patient:innenkollektive eine hohe Repräsentativität für HCC-Patient:innen in Deutschland vorweisen. Die Studien von Kirstein et al. und Heinrich et al. weisen dazu noch eine lange Beobachtungszeit auf. Zusätzlich werden zwei in Deutschland und Österreich durchgeführte Studien berücksichtigt, da es sich um multizentrische Studien handelt, die zudem aktuelle Daten berichten (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Stadienverteilung (Stadium B und C) nach BCLC-Klassifizierung

Datenbasis/Population	BCLC-Stadium	Referenz
Retrospektive Analyse von 681 Patient:innen mit HCC am Universitätsklinikum Mainz zwischen 2004 und 2009	B: 17,2% C: 46%	Weinmann et al. 2014 [64]
Retrospektive Analyse von 2.101 Patient:innen mit HCC an der Medizinischen Hochschule Hannover zwischen 2000 und 2015	B: 56,3% C: 24,3%	Kirstein et al. 2017 [65]
Retrospektive Analyse von 918 Patient:innen mit HCC am Universitätsklinikum Mainz zwischen 2005 und 2014	B: 17% C: 42,4%	Heinrich et al. 2020 [66]
Retrospektive Analyse von 205 Patient:innen mit HCC an 14 Zentren in Deutschland und Österreich zwischen 2017 und 2020	B: 28,3% C: 68,8%	Welland et al. 2021 [67]
Retrospektive Analyse von 66 Patient:innen mit HCC an 4 Universitätskliniken in Deutschland und Österreich zwischen 2018 und 2021	B: 33,3% C: 53,0%	Himmelsbach et al. 2022 [68]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Für die Stadieneinteilung nach BCLC-Klassifizierung wird im Folgenden für Stadium B eine Spanne von 17%-56,3% und für Stadium C eine Spanne von 24,3%-68,8% zur Adressierung der Unsicherheit angenommen. Daraus ergeben sich 1.709-9.586 Patient:innen im Stadium B und 2.443-11.714 Patient:innen im Stadium C des BCLC-Klassifikationssystems bei Erstdiagnose.

4. Patient:innen im BCLC-Stadium B oder C, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Die Tumorlast der Patient:innen im BCLC-Stadium B kann sehr heterogen sein [35]. Das individuelle Patient:innenprofil ist daher entscheidend für die Auswahl der Therapie. Für HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B empfiehlt die S3-Leitlinie eine lokoregionäre Therapie (TACE oder transarterielle Radioembolisation [TARE]/SIRT)¹. Die TACE ist indiziert bei Patient:innen im BCLC-Stadium B mit multinodulärem oder großem HCC, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen, und nach Ausschluss von Kontraindikationen [6]. Für Patient:innen, für die die TACE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt, ist eine systemische Therapie angezeigt [6, 35]. Um eine Überschätzung der relevanten Population zu vermeiden, wird im Folgenden nur der Anteil der Patient:innen im BCLC-Stadium B, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, in die Berechnungen mit einbezogen. Entsprechend S3-Leitlinie ist eine TACE indiziert bei Patient:innen im BCLC-Stadium B mit multinodulärem oder großem HCC, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen und nach Ausschluss von Kontraindikationen. Kontraindikationen sind u. a. eine hohe Tumorlast und zeitgleich reduzierte Leberfunktion (*Child-Pugh-Score* Klasse B >7) [6].

Zur Bestimmung des Anteils an Patient:innen, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, wird die Publikation zur internationalen, multizentrischen, prospektiven Registerstudie GIDEON von Marrero et al. [69] herangezogen, da die Angaben dieser Publikation eine Zuordnung der Anteile des *Child-Pugh-Scores* nach BCLC-Stadien enthalten. In dieser Studie wurden die Sicherheit einer systemischen Therapie sowie die Behandlungsmuster inoperabler HCC-Patient:innen (n=3.202) untersucht. Auf Basis der Publikation von Marrero et al. [69] lässt sich der Anteil an Patient:innen, der nicht für eine TACE in Frage kommt (*Child-Pugh-Score* Klasse B >7), für die Zielpopulation bestimmen (siehe Tabelle 3-8). Ab der *Child-Pugh-Score* Klasse B8 wird entsprechend S3-Leitlinie keine systemische Tumorthherapie mehr durchgeführt, da eine eingeschränkte Leberfunktion mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer höheren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen assoziiert ist [6]. Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse B9 werden bei Ermittlung des Anteils an Patient:innen, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, nicht berücksichtigt.

¹Anstelle einer TACE kann bei Patient:innen mit erhaltener Leberfunktion im intermediären Stadium eine TARE/SIRT eingesetzt werden. Für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine lokoregionäre Therapie nicht (mehr) in Betracht. Die folgenden Angaben zur TACE umfassen daher auch die lokoregionäre Therapie mittels TARE/SIRT.

Tabelle 3-8: Anteil an Patient:innen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (entsprechend Marrero et al. [69])

Patientenpopulation	Anzahl/Anteil basierend auf Tabelle 1 der Publikation von Marrero et al. 2016
Summe an Patient:innen mit BCLC-Stadium B	571
Anzahl an Patient:innen mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B8	36
Anteil Patient:innen, für die eine TACE kontraindiziert ist und eine systemische Therapie noch in Frage kommt	6,3%
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Basierend auf der Publikation von Marrero et al. kommen 6,3% der Patient:innen im BCLC-Stadium B für eine systemische Therapie in Frage. Übertragen auf die in Schritt 3 bestimmte Population ergeben sich 108-604 Patient:innen im BCLC-Stadium B in der Zielpopulation. Eine Unsicherheit ergibt sich dadurch, dass der in Schritt 4 ermittelte Anteilswert nicht auf derselben Grundgesamtheit basiert wie Schritt 3.

Für Patient:innen im BCLC-Stadium C empfiehlt die S3-Leitlinie [6] eine systemische Therapie, weshalb für die Berechnung der Zielpopulation der gesamte Anteil an Patient:innen in diesem Stadium aus Schritt 4 herangezogen wird (100%, 2.443-11.714). Dies kann zu einer Überschätzung führen, da in der Praxis vermutlich nicht alle Patient:innen im Stadium C tatsächlich eine systemische Therapie erhalten.

5. Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A oder B

Zur Bestimmung der Anzahl an Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A oder B wird die Analyse von Marrero et al. [69] herangezogen. Da die Angaben dieser Publikation eine Zuordnung der Patient:innen sowohl nach BCLC-Stadium als auch gleichzeitig nach *Child-Pugh-Score* Klassen beinhalten, kann die Zielpopulation im Hinblick auf die Stadien-Einteilung genau abgebildet werden. Innerhalb der BCLC-Stadien B und C weisen in der Publikation von Marrero et al. 75,46% der Patient:innen eine *Child-Pugh-Score* Klasse A und 24,54% der Patient:innen eine *Child-Pugh-Score* Klasse B auf.

6. GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Auf Grundlage des Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2022 84.270.625 Einwohner [70]. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für Dezember 2022 mit 74.271.046 Versicherten angegeben [71]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,10%. Ausgehend von der Anzahl an Patient:innen im BCLC-Stadium B oder C, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, und dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung ergibt sich die GKV-Zielpopulation von geschätzten 2.248-10.852 Patient:innen.

Ableitung der Zielpopulation

Ausgehend von den zuvor berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-9 schrittweise die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab ergibt sich eine geschätzte Zahl von 2.248-10.852 GKV-Patient:innen.

Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patient:innen

Population	Anteil in % ^a		Anzahl Patient:innen ^b		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
1. Patient:innen mit Lebertumor	-	-	15.468	24.748	[61]
2. Patient:innen mit HCC	65%	68,8%	10.054	17.027	[8, 63]
3. Patient:innen im BCLC-Stadium B	17%	56,3%	1.709	9.586	[64-68]
Patient:innen im BCLC-Stadium Stadium C	24,3%	68,8%	2.443	11.714	
4. Patient:innen im BCLC-Stadium B oder C, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	6,3% bzw. 100%		2.551	12.318	[6, 69]
5. Patient:innen mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A	75,46%		1.925	9.295	[69]
Patient:innen mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	24,54%		626	3.023	
6. GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	88,10%		2.248	10.852	[70, 71]
mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A			1.696	8.189	
mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B			552	2.663	

a: Der Wert wurde direkt der Publikation entnommen oder anhand von Werten aus der Publikation ermittelt.
b: Selbst berechneter Wert; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC		2.248-10.852
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse A	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^a	1.696-8.189
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	552-2.663
a: Der adjustierte indirekte Vergleich von STRIDE gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben sowie eine gleichwertige Verträglichkeit. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der in Modul 4 dargestellte adjustierte indirekte Vergleich von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab gegenüber der vom G-BA für Patient:innen mit *Child-Pugh-Score* Klasse A festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt vergleichbare Ergebnisse. Ein Zusatznutzen wird daher nicht beansprucht. Diese Population umfasst 1.696–8.189 Patient:innen in der GKV.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten des ZfKD im RKI zurückgegriffen. Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res.* 2021;149:1-61.
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6.
3. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.
4. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023. Kapitel II Neubildungen (C00-D48). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-c15-c26.htm>. [Zugriff am: 18.01.2023]
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion). Version 3.0 - Juli 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 19.01.2023]
7. Bornschein J, Schlosser S, Schreyer AG, Müller-Schilling M. Das hepatozelluläre Karzinom. *Der Gastroenterologe.* 2016;11(5):368-82.
8. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9047910E498E9FD7D0912F77720709BE.internet101?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 18.01.2023]
9. Giraud J, Chalopin D, Blanc JF, Saleh M. Hepatocellular Carcinoma Immune Landscape and the Potential of Immunotherapies. *Front Immunol.* 2021;12:655697.
10. Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:247-77.
11. Longo V, Brunetti O, Gnani A, Licchetta A, Delcuratolo S, Memeo R, et al. Emerging role of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10).
12. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(3):267-76.
13. Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007;46(1):48-57.
14. Zhang HH, Mei MH, Fei R, Liu F, Wang JH, Liao WJ, et al. Regulatory T cells in chronic hepatitis B patients affect the immunopathogenesis of hepatocellular carcinoma by suppressing the anti-tumour immune responses. *J Viral Hepat.* 2010;17 Suppl 1:34-43.

15. Guo J, Li L, Guo B, Liu D, Shi J, Wu C, et al. Mechanisms of resistance to chemotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res.* 2018;7 (3):765-81.
16. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Loo N, Asrani SK, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2022.
17. Abedin N, Trojan J. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Gastroenterologie up2date.* 2020;16(03):221-33.
18. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology.* 2016;63(3):827-38.
19. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Hepahealth Project Report - Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries. 2018. Verfügbar unter: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPAHEALTH-Report.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2023]
20. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology.* 2020;71(1):44-55.
21. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022:1-13.
22. Charach L, Zusmanovitch L, Charach G, Hrsg. HEPATOCELLULAR CARCINOMA . PART 2 : CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS. 2017.
23. Sun VC, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12(5):759-66.
24. Laube R, Sabih AH, Strasser SI, Lim L, Cigolini M, Liu K. Palliative care in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(3):618-28.
25. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, 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):2492-502.
26. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Survival by Stage. 2022. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html#skipnav>. [Zugriff am: 11.11.2022]
27. Xia Y, Zhang J, Ni X. Diagnosis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus. *Oncol Lett.* 2020;20(4):101.
28. Leitlinienprogramm Onkologie. Patientenleitlinie Leberkrebs. Ein Ratgeber für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). Stand: September 2021.
29. 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. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238-iv55.
30. Weerakkody Y, Jones J. Child-Pugh score. Reference article, Radiopaedia.org. 2021. Verfügbar unter: <https://radiopaedia.org/articles/16641>. [Zugriff am: 19.01.2023]
31. Lebertransplantierte Deutschland e.V. Untersuchung und Auswahl der Patienten zur Lebertransplantation. 0000. Verfügbar unter: <https://lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/untersuchung-und-auswahl-der-patienten-zur-lebertransplantation-meld-score>. [Zugriff am: 19.01.2023]
32. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100535.

33. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100347.
34. Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A, et al. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2016;463:39-44.
35. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
36. Hoffmann K, Büchler MW, Schemmer P. Chirurgische Behandlungsstrategien des hepatozellulären Karzinoms (HCC). *Hepatitis&more.* 2009.
37. Winterhalder R. Die Systemtherapie des hepatozellulären Karzinoms. Aktuelle Optionen und neueste Ansätze. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie.* 2019;4.
38. Lohitesh K, Chowdhury R, Mukherjee S. Resistance a major hindrance to chemotherapy in hepatocellular carcinoma: an insight. *Cancer Cell Int.* 2018;18(1):44.
39. Weledji EP, Enow Orock G, Ngowe MN, Nsagha DS. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(3):71-6.
40. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2005;7(1):26-34.
41. Patel N, Yopp AC, Singal AG. Diagnostic delays are common among patients with hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(5):543-9.
42. Graziadei I. Systemische Therapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom. *J Gastroenterol Hepatol Erkrank.* 2020;18(3):72-8.
43. Cheng AL, Hsu C, Chan SL, Choo SP, Kudo M. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;72(2):307-19.
44. 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.
45. Hsu C, Rimassa L, Sun HC, Vogel A, Kaseb AO. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: evaluation and management of adverse events associated with atezolizumab plus bevacizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211031141.
46. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):991-1001.
47. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-73.
48. Ehmer U. Neue HCC-Therapien: Ist Atezolizumab + Bevacizumab jetzt immer Erstlinie? *HepNet Journal.* 2020;2:10-3.
49. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(5):541–65.
50. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
51. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.

52. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
53. Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, Reci S, Gupta A, Harris RJ, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):544-56.
54. Sharma P, Allison JP. Dissecting the mechanisms of immune checkpoint therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):75-6.
55. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, Zhao Y, Anang NAS, Andrews MC, et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*. 2017;170(6):1120-33.e17.
56. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):379.
57. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Durvalumab Plus Tremelimumab Significantly Improves Survival for Patients With Advanced Liver Cancer Compared to Sorafenib. 2022. Verfügbar unter: <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/durvalumab-plus-tremelimumab-significantly-improves-survival>. [Zugriff am: 18.01.2023]
58. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(4):592-6.
59. Sangro B, Chan SL, Kudo M, Kelley RK, Kang Y-K, DeToni EN, et al. Abstract O-28: Adverse Event Profiles And Time to Onset And Resolution With Tremelimumab Plus Durvalumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma in The Phase 3 Himalaya Trial. 16th ILCA Annual Conference 2022; Madrid, Spain. 2022.
60. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage. Leberkarzinom ICD-10 C22.0. Stand: September 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 21.12.2022]
61. AstraZeneca. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
62. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellenaufbau&levelid=1674119348313&acceptscookies=false#astructure>. [Zugriff am: 12.01.2023]
63. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz und Mortalität 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 17.01.2023]
64. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):279-89.
65. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T, Lappas K, Graen N, Kunstmann I, et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(10):1730-8.

66. Heinrich S, Sprinzl M, Schmidtmann I, Heil E, Koch S, Czauderna C, et al. Validation of prognostic accuracy of MESH, HKLC, and BCLC classifications in a large German cohort of hepatocellular carcinoma patients. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(4):444-52.
67. Welland S, Leyh C, Finkelmeier F, Jefremow A, Shmanko K, Gonzalez-Carmona MA, et al. Real-World Data for Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma (ELEVATOR): A Retrospective Multicenter Study. *Liver Cancer.* 2022;11(3):219-32.
68. Himmelsbach V, Pinter M, Scheiner B, Venerito M, Sinner F, Zimpel C, et al. Efficacy and Safety of Atezolizumab and Bevacizumab in the Real-World Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Experience from Four Tertiary Centers. *Cancers (Basel).* 2022;14(7).
69. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65(6):1140-7.
70. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2022 [21.12.2022]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
71. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2022. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf. [Zugriff am: 19.01.2023]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	<u>Kombinationsphase:</u> 1x1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen zu Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus + 1x300 mg Tremelimumab einmalig zu Tag 1 in Zyklus 1	1 Zyklus	1 Tag je Zyklus
		<u>Monotherapiephase:</u> 1x1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen zu Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus	12 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	1x1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		1x15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle 3 Wochen		
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Gemäß Fachinformation ist Tremelimumab (IMJUDO®) in Kombination mit Durvalumab für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg, die einmalig als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten vor der Gabe von Durvalumab gegeben wird [2].

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 1.500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität [3].

Die Gabe der Kombination aus Tremelimumab und Durvalumab erfolgt einmalig an Tag 1 in Zyklus 1, wobei die Gabe von Tremelimumab zeitlich vor der Durvalumab Infusion erfolgt. In den restlichen 12 Zyklen wird Durvalumab als Monotherapie verabreicht.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 1.200 mg Atezolizumab alle drei Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt [4].

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Bevacizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Bevacizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle drei Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Bevacizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt [5].

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung der Patient:innen erfolgt patientenindividuell mit einer *Best-Supportive-Care*-Therapie in kontinuierlicher Weise (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-18).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	<u>Kombinationsphase:</u> 1x1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen zu Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus + 1x300 mg Tremelimumab einmalig zu Tag 1 in Zyklus 1	1
		<u>Monotherapiephase:</u> 1x1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen zu Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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	1x1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen	17,4
		1x15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle 3 Wochen	
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	1 ^a	<u>Kombinationsphase:</u> 300 mg Tremelimumab =1x Infusionslösungskonzentrat à 300 mg + 1.500 mg Durvalumab =3x Infusionslösungskonzentrat à 500 mg	1 Zyklus x1 Durchstechflasche à 300 mg Tremelimumab =300 mg + 1 Zyklus x 3 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =3 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =1.500 mg
		12 ^a	<u>Monotherapiephase:</u> 1.500 mg Durvalumab =3x Infusionslösungskonzentrat à 500 mg	12 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =36 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =18.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	17,4 ^a	1.200 mg Atezolizumab =1x Infusionslösungskonzentrat à 1.200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.200 mg Atezolizumab =17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg Atezolizumab =20.880 mg
		17,4 ^a	15 mg/kg Körpergewicht (1.165,5 mg) ^b Bevacizumab =3x Infusionslösungskonzentrat à 400 mg	17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 400 mg Bevacizumab =52,2 Durchstechflaschen à 400 mg Bevacizumab =20.880 mg
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Darstellung auf Basis einer Jahrestherapie</p> <p>b: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus [6].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in wird auf die offiziellen Angaben zur Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels in den Fachinformationen zurückgegriffen [2, 3].

Die Gabe von Tremelimumab erfolgt einmalig an Tag 1 in Zyklus 1 vor der ersten Gabe Durvalumab in einer Dosierung von 300 mg als intravenöse Infusion. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 300 mg Tremelimumab.

Die Gabe von Durvalumab in einer Dosierung von 1.500 mg erfolgt als intravenöse Infusion alle vier Wochen über 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität. In der Kombinationsphase entspricht 1 Zyklus einem Jahresverbrauch von 1.500 mg Durvalumab. Bei der Gabe während der Monotherapiephase entsprechen die verbleibenden 12 Zyklen einem Jahresverbrauch von 18.000 mg Durvalumab.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in wird auf die offiziellen Angaben zur Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Fachinformationen zurückgegriffen [4, 5].

Die empfohlene Dosis von Atezolizumab beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen, 1.200 mg, einmal alle drei Wochen, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen und wird intravenös verabreicht. Es gibt zwei Packungsgrößen für Atezolizumab: Eine Durchstechflasche à 840 mg und eine Durchstechflasche à 1.200 mg. Zur Ermittlung der kostengünstigsten Variante wird ein Therapierhythmus von 1.200 mg einmal alle drei Wochen herangezogen. Daraus ergibt sich bei einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen ein Jahresverbrauch von 20.880 mg Atezolizumab.

Die empfohlene Dosis von Bevacizumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg [6] lassen sich 1.165,5 mg Bevacizumab pro Gabe berechnen, was 3 Durchstechflaschen à 400 mg Bevacizumab entspricht. Daraus ergibt sich bei einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen ein Jahresverbrauch von 20.880 mg Bevacizumab.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung der Patient:innen erfolgt patientenindividuell auf Basis einer *Best-Supportive-Care*-Therapie in kontinuierlicher Weise (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-18).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tremelimumab (IMJUDO® 300 mg Infusionslösungskonzentrat)	27.320,84 €	24.649,68 € (27.320,84 € - 2.669,16 € ^a - 2,00 € ^b)
Durvalumab (IMFINZI® 500 mg Infusionslösungs-konzentrat)	2.167,35 €	1.958,80 € (2.167,35 € - 206,55 € ^a - 2,00 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Atezolizumab (TECENTRIQ® 1.200 mg Durchstechflasche)	4.151,65 €	3.748,83 € (4.151,65 € - 400,82 € ^a - 2,00 € ^b)
Bevacizumab (AYBINTIO® 400 mg Durchstechflasche)	1.553,30 €	1.404,87 € (1.553,30 € - 146,43 € ^a - 2,00 € ^b)
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. Nach § 130a SGB V Absatz 1b beträgt der Herstellerrabatt abweichend von Absatz 1 Satz 1 für den Zeitraum vom 01. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023 12% des Herstellerabgabepreises.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. Nach § 130 SGB V Absatz 1a beträgt der Apothekenrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel abweichend von Absatz 1 für den Zeitraum vom 01. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 2,00 €.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenabgabepreise von Patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 16. Dezember 2022.

Zur Ermittlung der Kosten wurde der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-13) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-14) wurden zunächst die jährlichen Kosten der jeweiligen Arzneimitteltherapien ermittelt.

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

Der Apothekenabgabepreis von IMJUDO® (Tremelimumab, 20 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 300 mg Tremelimumab 27.321,08 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 24.649,92 € pro Durchstechflasche à 15 ml mit 300 mg Tremelimumab.

Der Apothekenabgabepreis von IMFINZI® (Durvalumab, 50 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 500 mg Durvalumab 2.167,35 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.958,80 € pro Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab.

Angaben zu Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Der Apothekenabgabepreis von TECENTRIQ® beträgt für eine Durchstechflasche mit 1.200 mg Atezolizumab 4.151,65 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.748,83 € pro Durchstechflasche à 1.200 mg Atezolizumab.

Der Apothekenabgabepreis von AYBINTIO® (Bevacizumab, 25 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 400 mg Bevacizumab 1.553,30 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.404,87 € pro Durchstechflasche à 16 ml mit 400 mg Bevacizumab.

Angaben zu Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung der Patient:innen erfolgt patientenindividuell mit einer *Best-Supportive-Care*-Therapie in kontinuierlicher Weise (siehe auch Fußnote der Tabelle 3-18).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	<u>Kombinationsphase:</u> 1 (Tremelimumab) + 1 (Durvalumab) <u>Monotherapiephase:</u> 12 (Durvalumab)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	<u>Kombinationsphase:</u> 1 (Tremelimumab+ Durvalumab) <u>Monotherapiephase:</u> 12 (Durvalumab)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	34,8
		Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400)	1	1
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation bei spezifischen Ereignissen regelhaft Unterschiede bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Daher werden die ärztlichen Behandlungskosten, ärztlichen Honorarleistungen, anfallenden Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) nicht in die Kostenberechnung aufgenommen.

Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab wird bei einer Kombinationstherapie mit Bevacizumab vor Beginn der Behandlung ein Screening auf Ösophagusvarizen empfohlen [4].

Entsprechend den Fachinformationen von Tremelimumab, Durvalumab, Atezolizumab und Bevacizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig [2-5].

Die Behandlungen mit Tremelimumab, Durvalumab, Atezolizumab und Bevacizumab erfolgen als intravenöse Infusionen. Tremelimumab und Durvalumab werden über einen Zeitraum von jeweils 60 Minuten gegeben, wobei Tremelimumab vor der Gabe von Durvalumab verabreicht wird [2, 3]. Atezolizumab und Bevacizumab werden bei initialer Gabe über einen Zeitraum von 60 Minuten und 90 Minuten gegeben. Dementsprechend wird die praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden veranschlagt. Bei guter Verträglichkeit können die Infusionszeiten verkürzt werden, sodass für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in der Summe für die restlichen Gaben Infusionszeiten zwischen 60-120 Minuten anfallen. Dementsprechend werden Infusionszeiten mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten

veranschlagt [4, 5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400)	100,90 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	50,91 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die entsprechende Ziffer aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt. Die Ösophago-Gastroduodenoskopie ist gemäß EBM-Ziffer 13400 mit 100,90 € abzurechnen. Die Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mind. 60 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02101 mit 18,96 € abzurechnen. Die praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden ist gemäß EBM-Ziffer 01510 mit 50,91 € abzurechnen [7].

Entsprechend den Fachinformationen werden sowohl Tremelimumab als auch Durvalumab, Atezolizumab und Bevacizumab als Infusion verabreicht. Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bei jeder Verabreichung Kosten von 100,00 € berechnet [8].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<u>Kombinationsphase:</u> 100,00 € (Tremelimumab) + 100,00 € (Durvalumab) <u>Monotherapiephase:</u> 1.200,00 € (Durvalumab)
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	<u>Kombinationsphase:</u> 18,96 € (Tremelimumab+ Durvalumab) <u>Monotherapiephase:</u> 246,48 € (Durvalumab)
Summe			1.665,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3.480,00 €
		Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400)	100,90 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	50,91 €
Summe			3.961,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC	<u>Kombinationsphase:</u> 24.649,68 € (Tremelimumab)	<u>Kombinationsphase:</u> 18,96 € (Tremelimumab +Durvalumab)	<u>Kombinationsphase:</u> 200,00 € (Tremelimumab +Durvalumab)	<u>Kombinationsphase:</u> 30.745,04 €
		<u>Monotherapiephase:</u> 70.516,80 € (Durvalumab)	<u>Monotherapiephase:</u> 246,48 € (Durvalumab)	<u>Monotherapiephase:</u> 1.200,00 € (Durvalumab)	<u>Monotherapiephase:</u> 71.963,28 €
Summe:					102.708,32 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	65.229,64 € (Atezolizumab) 73.334,21 € (Bevacizumab)	481,71 €	3.480,00 €	142.525,56 €
Summe					142.525,56 €
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> Klasse B	Patientenindividuell unterschiedlich ^a			
<p>a: 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“ [9]. 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> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Erst in den letzten Jahren wurden Fortschritte in der systemischen Therapie des HCC erzielt, sodass mittlerweile auch IO-basierte Kombinationstherapien für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen. Mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab steht nun die erste IO-IO-Kombinationstherapie als einfach umzusetzendes Therapieregime und als erste Therapie für Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC zur Verfügung, für die 3-Jahres-Überlebensdaten berichtet wurden.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit allerdings noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patient:innen, die für die Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab geeignet sind, ein Teil der Patient:innen aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Einige dieser Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben können, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Tremelimumab ist entsprechend Fachinformation nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Natriumedetat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [2]. Laut Fachinformation ist Durvalumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [3].

Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Einschränkung für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab nicht geeignet ist.

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der zulassungsrelevanten HIMALAYA-Studie haben 13,7% der Patient:innen im Studienarm Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und 16,8% der Patient:innen im

Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

In der HIMALAYA-Studie wird im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei einer Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab ein vergleichbarer Überlebensvorteil erreicht (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1). Obwohl die Möglichkeit besteht, dass aufgrund von patientenindividuellen Entscheidungen, wie beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder auch wegen Patientenpräferenzen (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ein Teil der Patient:innen eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab ablehnt, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patient:innen diese Behandlung bevorzugt.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Tremelimumab und Durvalumab werden jeweils als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten, jedoch weniger als zwei Stunden gegeben. Es wird davon ausgegangen, dass der überwiegende Großteil der Patient:innen ambulant versorgt werden kann.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund fehlender Möglichkeiten für die valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile, kann deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Dosierung sowie zum Therapieschema wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version).

Alle Quellen sind im Anschluss an die entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2023.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMJUDO[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2023.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI[®] 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq[®] 840mg/1200mg. Stand: Juli 2022.
5. Samsung Bioepis NL B. V. Fachinformation Aybintio[®]. Stand: Juli 2022.
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Erstergebnisse). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 17.01.2023]
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 02. Januar. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 17.01.2022]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.01.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-413 Durvalumab/Tremelimumab zur Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von IMJUDO® entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMJUDO® ist in Tabelle 3-19 dargestellt.

IMJUDO® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis von IMJUDO®

Indikation	Empfohlene IMJUDO®-Dosierung	Behandlungsdauer
Kombinationstherapie		
Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares HCC	IMJUDO® 300 mg ^a wird als Einzeldosis angewendet in Kombination mit Durvalumab 1.500 mg ^a in Zyklus 1/Tag 1, gefolgt von Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
a: Für IMJUDO® gilt: HCC-Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg IMJUDO®, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat. Für Durvalumab gilt: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg Durvalumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.		

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird während der Behandlung mit IMJUDO® in Kombination mit Durvalumab nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-20 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Siehe auch die Fachinformation von Durvalumab.

Tabelle 3-20: Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMJUDO® in Kombination mit Durvalumab

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt ^b
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST > 3 – ≤ 5-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 – ≤ 3-fach ULN	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	ALT oder AST > 5 – ≤ 10-fach ULN	Durvalumab aussetzen und IMJUDO® (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	Gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN ^d	Dauerhaftes Absetzen	
	ALT oder AST > 10-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3-fach ULN		
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^e	ALT oder AST > 2,5 – ≤ 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	ALT oder AST > 5 – 7-fach BLV und ≤ 20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5 – 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN und Gesamtbilirubin > 1,5 – < 2-fach ULN ^d	Durvalumab aussetzen und IMJUDO® (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	ALT oder AST > 7-fach BLV oder > 20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt, oder Bilirubin > 3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
	Darmperforation ALLE Grade	Dauerhaftes Absetzen	Umgehende Konsultation eines Chirurgen, wenn der Verdacht auf eine Darmperforation besteht
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyroiditis	Grad 2 – 4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Symptomatische Behandlung
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2 – 4	keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Grad 2 – 4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung und einer Hormonerersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelter Typ1-Diabetesmellitus	Grad 2 – 4	keine Veränderungen	Einleitung einer Behandlung mit Insulin bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5 – 3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3 – 6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt^b
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5–3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3–6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für >1 Woche oder Grad 3	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung ^f
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^{c,g}	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung der schweren Infusionsreaktionen gemäß dem Standard der Einrichtung, entsprechend der Richtlinien für die klinische Praxis und/oder Richtlinien von Fachgesellschaften
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt ^b
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^h	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis ≤ Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ⁱ	

a: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: *upper limit of normal* (oberer Normalwert); BLV: *baseline value* (Ausgangswert).

b: Nach Verbesserung auf ≤ Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Sollte keine Verbesserung erreicht werden oder es zu einer Verschlechterung kommen, sollte eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

c: Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMJUDO[®] und/oder Durvalumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤ Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. Bei wiederholten Nebenwirkungen vom Grad 3 sollten IMJUDO[®] und Durvalumab gegebenenfalls dauerhaft abgesetzt werden.

d: Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins zu beachten.

e: Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, sollte Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

f: Wenn trotz der Gabe von Kortikosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Verbesserung eintritt, umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einleiten. Nach Rekonvaleszenz (Grad 0), sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden.

g: Dauerhaftes Absetzen von IMJUDO[®] und Durvalumab, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer respiratorischen Insuffizienz bestehen.

h: Einschließlich Immunthrombozytopenie und Pankreatitis.

i: Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen der Behandlung auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen sollte.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Beurteilung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ätiologien erfolgen.

Besondere Patientengruppen***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMJUDO[®] ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMJUDO[®] empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMJUDO[®] empfohlen. IMJUDO[®] wurde bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

IMJUDO[®] ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

IMJUDO[®] wird vor Durvalumab am selben Tag gegeben.

IMJUDO[®] und Durvalumab werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. Für Informationen zur Anwendung von Durvalumab muss die entsprechende Fachinformation herangezogen werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollten vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Perforation des Darms sowie Perforation des Dickdarms traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien***Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis***

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert

ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelter Hautausschlag

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder

einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, nichtinfektiöse Zystitis und Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Infusionsbezogene Reaktionen

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht werden. Schwere infusionsbezogene Reaktionen wurden bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: *Child-Pugh-Score* B oder C, Pfortaderthrombose, Lebertransplantation, unkontrollierte Hypertonie, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder aktuelle Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression, Koinfektion mit Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus, aktive oder zuvor dokumentierte gastrointestinale (GI-) Blutungen innerhalb von 12 Monaten, Aszites, der innerhalb von 6 Monaten eine nicht-pharmakologische Intervention erforderte, hepatische Enzephalopathie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung, aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmun- oder entzündliche Erkrankungen. Aufgrund fehlender Daten sollte Tremelimumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht, nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder von Immunsuppressiva wird vor Beginn der Tremelimumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Tremelimumab nicht empfohlen. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-)Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Tremelimumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Tremelimumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tremelimumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Tremelimumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Tremelimumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Tremelimumab das Potential, bei Gabe an eine schwangere Frau, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu haben und den Fötus zu schädigen. In Tierreproduktionsstudien war die Gabe von Tremelimumab an trächtige Cynomolgus-Affen während der Phase der Organogenese nicht mit Toxizität für das Muttertier oder anderen Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit oder die embryofötale Entwicklung assoziiert (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humane IgG2 plazentagängig sind. Tremelimumab sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zum Übergang von Tremelimumab in die Muttermilch, zur Resorption und zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion vor. Humanes IgG2 wird in die Muttermilch ausgeschieden. Wegen des Potenzials für Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen durch Tremelimumab wird stillenden Frauen

geraten, während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen von Tremelimumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor. Jedoch wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung eine Infiltration mononukleärer Zellen in Prostata und Uterus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Relevanz dieser Befunde für die Fertilität ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Tremelimumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab basiert auf gepoolten Daten von 462 HCC-Patienten (HCC-Pool) aus der HIMALAYA-Studie und aus einer weiteren Studie, der Studie 22. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Hautausschlag (32,5 %), Pruritus (25,5 %), Diarrhö (25,3 %), Abdominalschmerzen (19,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (18,0 %), Pyrexie (13,9 %), Hypothyreose (13,0 %), Husten/produktiver Husten (10,8 %), peripheres Ödem (10,4 %) und erhöhte Lipase (10,0 %) (siehe Tabelle 3-21).

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad ≥ 3) sind erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (8,9 %), erhöhte Lipase (7,1 %), erhöhte Amylase (4,3 %) und Diarrhö (3,9 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Kolitis (2,6 %), Diarrhö (2,4 %), Pneumonie (2,2 %) und Hepatitis (1,7 %).

Die Häufigkeit des Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 6,5 %. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führen, sind Hepatitis (1,5 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (1,3 %).

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde gemäß CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod bedeutet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-21 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen für Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool von 462 Patienten behandelt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-

Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten mit HCC unter Behandlung mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab

	Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab (n = 462)			
Nebenwirkung	Häufigkeit aller Grade (%)		Häufigkeit der Grade 3–4 (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Häufig	39 (8,4 %)		
Pneumonie ^b	Häufig	20 (4,3 %)	Häufig	6 (1,3 %)
Influenza	Häufig	10 (2,2 %)		
Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Häufig	6 (1,3 %)		
Orale Candidose	Gelegentlich	3 (0,6 %)		
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems				
Immunthrombozytopenie ^d	Nicht bekannt			
Endokrine Erkrankungen				
Hypothyreose ^e	Sehr häufig	60 (13,0 %)		
Hyperthyreose ^f	Häufig	44 (9,5 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Thyreoiditis ^g	Häufig	8 (1,7 %)		
Nebenniereninsuffizienz	Häufig	6 (1,3 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Hypophyseninsuffizienz/ Hypophysitis	Gelegentlich	4 (0,9 %)		
Diabetes insipidus ^d	Nicht bekannt			
Typ-1-Diabetes-mellitus ^d	Nicht bekannt			
Erkrankungen des Nervensystems				
Myasthenia gravis	Gelegentlich	2 (0,4 %)		
Meningitis	Gelegentlich	1 (0,2 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Guillain-Barré-Syndrom ^d	Nicht bekannt			
Enzephalitis ^d	Nicht bekannt			
Herzkrankungen				
Myokarditis	Gelegentlich	2 (0,4 %)		

Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab (n = 462)				
Nebenwirkung	Häufigkeit aller Grade (%)		Häufigkeit der Grade 3–4 (%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten/produktiver Husten	Sehr häufig	50 (10,8 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Pneumonitis ^h	Häufig	11 (2,4 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Dysphonie	Gelegentlich	4 (0,9 %)		
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	1 (0,2 %)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhö	Sehr häufig	117 (25,3 %)	Häufig	18 (3,9 %)
Abdominalschmerzen ⁱ	Sehr häufig	91 (19,7 %)	Häufig	10 (2,2 %)
Erhöhte Lipase	Häufig	46 (10,0 %)	Häufig	33 (7,1 %)
Erhöhte Amylase	Häufig	41 (8,9 %)	Häufig	20 (4,3 %)
Kolitis ^j	Häufig	16 (3,5 %)	Häufig	12 (2,6 %)
Pankreatitis ^k	Häufig	6 (1,3 %)	Gelegentlich	3 (0,6 %)
Perforation des Darms ^d	Nicht bekannt			
Perforation des Dickdarms ^d	Nicht bekannt			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^l	Sehr häufig	83 (18,0 %)	Häufig	41 (8,9 %)
Hepatitis ^m	Häufig	23 (5,0 %)	Häufig	8 (1,7 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag ⁿ	Sehr häufig	150 (32,5 %)	Häufig	14 (3,0 %)
Pruritus	Sehr häufig	118 (25,5 %)		
Dermatitis ^o	Häufig	6 (1,3 %)		
Nachtschweiß	Häufig	6 (1,3 %)		
Pemphigoid	Gelegentlich	1 (0,2 %)		
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Myalgie	Häufig	16 (3,5 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Myositis	Gelegentlich	3 (0,6 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Polymyositis	Gelegentlich	1 (0,2 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	Häufig	21 (4,5 %)	Gelegentlich	2 (0,4 %)
Dysurie	Häufig	7 (1,5 %)		
Nephritis ^p	Gelegentlich	3 (0,6 %)	Gelegentlich	2 (0,4 %)
Nichtinfektiöse Zystitis ^d	Nicht bekannt			

Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab (n = 462)				
Nebenwirkung	Häufigkeit aller Grade (%)		Häufigkeit der Grade 3–4 (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Pyrexie	Sehr häufig	64 (13,9 %)	Gelegentlich	1 (0,2 %)
Peripheres Ödem ^q	Sehr häufig	48 (10,4 %)	Gelegentlich	2 (0,4 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Infusionsbezogene Reaktion ^r	Häufig	6 (1,3 %)		
<p>a: umfasst Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.</p> <p>b: umfasst Pneumocystis jirovecii-Pneumonie und Pneumonie.</p> <p>c: umfasst Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>d: Nebenwirkung wurde nicht im HCC-Pool beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien mit Durvalumab oder Durvalumab + Tremelimumab behandelt wurden.</p> <p>e: umfasst erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.</p> <p>f: umfasst erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut und Hyperthyreose.</p> <p>g: umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.</p> <p>h: umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.</p> <p>i: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>j: umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.</p> <p>k: umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.</p> <p>l: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>m: umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.</p> <p>n: umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag und pruritischen Ausschlag.</p> <p>o: umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.</p> <p>p: umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.</p> <p>q: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.</p> <p>r: umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.</p>				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten spiegeln Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool (n = 462) wider.

Immunvermittelte Pneumonitis

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 5–774 Tage). Sechs Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 dieser 6 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 34 Patienten (7,4 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 20 Patienten (4,3 %), Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 3 Patienten (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 13–313 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 32 dieser 34 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Neun Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 31 Patienten (6,7 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (3,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 23 Tage (Bereich: 2–479 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 28 dieser 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Vier Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten auf.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten, (selten) eine Perforation des Darms beobachtet.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 46 Patienten (10,0 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 26–763 Tage). Ein Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 4 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose voraus.

Immunvermittelte Hyperthyreose

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 21 Patienten (4,5 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30 Tage (Bereich: 13–60 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und alle 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei zwanzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 17 Patienten auf.

Immunvermittelte Thyreoiditis

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 7–84 Tage). Zwei Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 2 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten, (gelegentlich) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus beobachtet.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 5 Patienten (1,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 149 Tage (Bereich: 27–242 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 4 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nephritis

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 4 Patienten (0,9 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 26–242 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 3 dieser 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelter Hautausschlag

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 26 Patienten (5,6 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (1,9 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25 Tage (Bereich: 2–933 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 14 dieser 26 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 19 Patienten auf.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potential für Immunogenität. Die Immunogenität von Tremelimumab basiert auf den gepoolten Daten von 2075 Patienten, die mit 75 mg oder 1 mg/kg Tremelimumab behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren. Zweihundertzweiundfünfzig Patienten

(12,1 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 10,0 % (208/2075) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tremelimumab und hatte auch keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit und die Sicherheit.

In der HIMALAYA-Studie wurden von den 182 Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA gegen Tremelimumab waren, 20 Patienten (11,0 %) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 4,4 % (8/182) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Sicherheit.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten für HCC-Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Informationen zu einer Überdosierung mit Tremelimumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre bei 2 °C – 8 °C.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die hergestellte Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegen die Lagerungszeit und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Sie würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Fehlendes mikrobiologisches Wachstum wurde in der gebrauchsfertigen Lösung für bis zu 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation)***Herstellung der Lösung***

IMJUDO® wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbung. IMJUDO® ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMJUDO®-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5 %iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,1 mg/ml und 10 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.

- Es ist darauf zu achten, dass die Sterilität der hergestellten Lösung gewährleistet ist.
- Stechen Sie nach Entnahme des Arzneimittels nicht erneut in die Durchstechflasche hinein.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung intravenös über 60 Minuten unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2 oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von IMJUDO[®] entnommen [2].

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu IMJUDO[®] enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von IMJUDO[®] entnommen [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von IMJUDO in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde eine Übereinkunft hinsichtlich des Inhalts und Formats des vorgesehenen Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms treffen. Die zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung zielt darauf ab, das Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen zu erhöhen und Informationen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen bereitzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem IMJUDO vermarktet wird, alle Ärzte, von denen zu erwarten ist, dass sie IMJUDO anwenden, Zugang zu Folgendem haben bzw. erhalten, um dies ihren Patienten zur Verfügung zu stellen:

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Eine Warnung, dass immunvermittelte Nebenwirkungen (in Laiensprache) auftreten können und dass diese schwerwiegend sein können.
- Eine Beschreibung der Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Eine Erinnerung, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, um Anzeichen und Symptome zu besprechen.
- Platz für die Kontaktangaben des verschreibenden Arztes.
- Eine Erinnerung, die Karte immer bei sich zu tragen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Tabelle 3-22 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt. Die Informationen entstammen dem für die Erstellung dieses Dossiers relevanten EPAR Assessment Reports mit den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan (Abschnitte 2.7.1 und 2.7.3) zu IMJUDO® [3].

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken:		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.2, 4.2 und 4.8 Produktinformation Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patientenkarte 	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine <u>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> keine
Wichtige potenzielle Risiken:		
keine		
Fehlende Information:		
keine		
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der IMFINZ[®] Fachinformation, der EPAR Produktinformation sowie dem EPAR Assessment Report mit den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMJUDO[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2023.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). IMJUDO[®]: EPAR - Produktinformation. 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment Report. IMJUDO[®]. 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravenöse Infusion	<p>„IMJUDO® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„IMJUDO® ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. IMJUDO® wird vor Durvalumab am selben Tag gegeben. IMJUDO® und Durvalumab werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. Für Informationen zur Anwendung von Durvalumab muss die entsprechende Fachinformation herangezogen werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-23 haben den Stand Februar 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-23 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 1. Quartal 2023 geprüft.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2023.