

Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-27
A23-30

Version: 1.1

Stand: 08.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1585

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.03.2023

Interne Projektnummer

A23-27 | A23-30

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Christiane Balg
- Merlin Bittlinger
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Christopher Kunigkeit
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Durvalumab, Tremelimumab, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT03298451, NCT03434379

Keywords

Durvalumab, Tremelimumab, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT03298451, NCT03434379

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
1.5	Änderung im Vergleich zur Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tremelimumab

Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC).

Durvalumab

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tremelimumab mit Durvalumab sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Durvalumab mit Tremelimumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 30.03.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls

zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 08.08.2023 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 27.06.2023. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Im Abschnitt I 3.2.3 wurde die fehlerhafte Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	I.14
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.14
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.16
I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.38
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.40
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.40
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.44
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.46
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.50
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.52
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B	I.55
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.55
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.55
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.56
I 6 Literatur	I.57
I Anhang A Suchstrategien.....	I.60
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.62
I Anhang C Ergänzende Darstellung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Ätiologie	I.66
I Anhang D Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen	I.67
I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.69
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.85

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab	I.7
Tabelle 3: Tremelimumab + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.29
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib.....	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 3\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (Studie HIMALAYA).....	I.34
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (Studie IMbrave150)	I.35
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab .	I.36
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.42
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.45
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.47
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.52
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.53

Tabelle 19: Tremelimumab + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	1.56
Tabelle 20: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	1.66
Tabelle 21: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	1.67
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	1.70
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	1.73
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	1.76
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	1.77
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	1.78
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	1.79
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	1.80
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	1.83

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib.	I.16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (HIMALAYA).....	I.62
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (IMbrave150, globale Kohorte)	I.62
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (HIMALAYA).....	I.63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (IMbrave150, globale Kohorte).....	I.63
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) (HIMALAYA)	I.64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) (IMbrave150, globale Kohorte)	I.64
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (HIMALAYA)	I.65
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (IMbrave150, globale Kohorte)	I.65

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body-Mass-Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
PRO	Patient-reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Cancer-30
QLQ-HCC18	HCC-specific Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tremelimumab mit Durvalumab sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Durvalumab mit Tremelimumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurde dem IQWiG am 30.03.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (nachfolgend als Tremelimumab + Durvalumab benannt) als Erstlinienbehandlung im Vergleich mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (nachfolgend als Atezolizumab + Bevacizumab benannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose 	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B 	Best supportive Care ^c

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab infrage kommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkompator Sorafenib vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie HIMALAYA und aufseiten von Atezolizumab + Bevacizumab die Studie IMbrave150.

HIMALAYA

Bei der Studie HIMALAYA handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab bzw. Durvalumab alleine gegenüber Sorafenib mit 4 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für welche eine lokoregionäre Therapie nicht angezeigt ist und die keine systemische Vortherapie für das HCC erhalten haben. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium B oder C, sowie ein Child-Pugh-Stadium A und ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 782 Patientinnen und Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme eingeschlossen: 393 Patientinnen und Patienten im Tremelimumab (300 mg) + Durvalumab (1500 mg)-Arm und 389 im Sorafenib-Arm.

Die Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab ebenso wie die Behandlung mit Sorafenib erfolgte weitgehend gemäß den Fachinformationen. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich.

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

IMbrave150

Bei der Studie IMbrave150 handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 558 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) bzw. mit Sorafenib (N = 183) zugeteilt.

Die Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab ebenso wie die Behandlung mit Sorafenib erfolgte weitgehend gemäß den Fachinformationen. Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien HIMALAYA und IMbrave150 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sorafenib grundsätzlich infrage stellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

In der vorliegenden Situation kann ein indirekter Vergleich lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt werden. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Studien HIMALAYA und IMbrave150 für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben jeweils als niedrig bewertet.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher hat der adjustierte indirekte Vergleich maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der

verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den beiden Studien HIMALAYA und IMbrave150 wird für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet. Für die Endpunkte Patient-reported Outcome (PRO)-CTCAE, immunvermittelte UEs und Blutungen liegen darüber hinaus keine bzw. keine geeigneten Daten vor. Somit liegen für den indirekten Vergleich keine geeigneten Daten zu UE-Endpunkten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab als Erstlinienbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Sorafenib weder positive noch negative Effekte von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für die Gesamtpopulation ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab als Erstlinienbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab.

Tabelle 3: Tremelimumab + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose 	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B 	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab infrage kommen.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p>			

Das Ergebnis der Bewertung gilt gleichermaßen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (nachfolgend als Tremelimumab + Durvalumab benannt) als Erstlinienbehandlung im Vergleich mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (nachfolgend als Atezolizumab + Bevacizumab benannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozelluläres Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose 	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozelluläres Karzinoms <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B 	Best supportive Care ^c

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab infrage kommen.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tremelimumab + Durvalumab (Stand zum 01.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 01.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 07.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 07.02.2023)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 21.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [2] für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkompator Sorafenib vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie HIMALAYA und aufseiten von Atezolizumab + Bevacizumab die Studie IMbrave150.

Die Überprüfung des Studienpools ergab keine zusätzliche relevante Studie für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib						
D419CC00002 (HIMALAYA ^d)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-7]	ja [8]
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib						
IMbrave150	nein	nein	ja	nein	ja [9,10]	ja [11-19]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie IMbrave150 wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Atezolizumab vorgelegt und bewertet [18,19].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

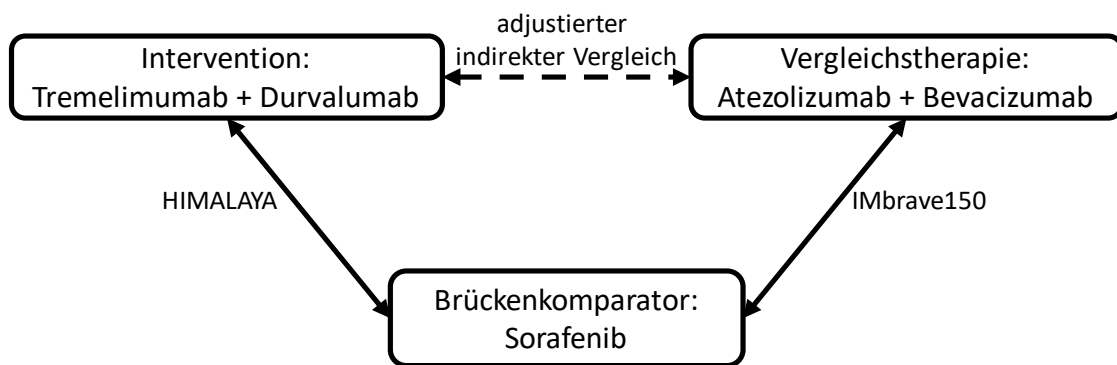


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib						
HIMALAYA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne systemische Vortherapie und mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Child-Pugh-Score A ▪ ECOG 0 oder 1 ▪ ≥ 1 gemäß RECIST Version 1.1 messbaren unbestrahlter Läsion 	globale Kohorte ^c <ul style="list-style-type: none"> Durvalumab Monotherapie^d (n = 389) Durvalumab (1500 mg) + Tremelimumab (75 mg)^d (n = 153) Durvalumab (1500 mg) in + Tremelimumab (300 mg) (n = 393) Sorafenib (n = 389) 	Screening: 28 Tage Behandlung: Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung, bis zum Studienende oder bis zum Tod ^e Beobachtung ^f : maximal bis zum Tod	170 Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Kanada, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ukraine, USA und Vietnam 10/2017–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 02.09.2019 ▪ 22.05.2020 ▪ 27.08.2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib						
IMbrave150	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne systemische Vortherapie und mit ▪ Child-Pugh-Score A ▪ ECOG-PS 0 oder 1 ▪ ≥ 1 gemäß RECIST Version 1.1 messbaren unbehandelten Läsion 	globale Kohorte ^h : Atezolizumab + Bevacizumab (N = 336) Sorafenib (N = 165) Kohorte in China ^{h, i} : Atezolizumab + Bevacizumab (N = 133) Sorafenib (N = 61) Gesamt: Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) Sorafenib (N = 183)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod ^e Beobachtung ^f : maximal bis zum Tod	111 Studienzentren ^j in Australien, China, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 03/2018–11/2022 Datenschnitte: ▪ 29.08.2019 ^k ▪ 29.11.2019 ^l ▪ 31.08.2020 ^m	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. bestätigt durch Histologie</p> <p>c. Für die Studie HIMALAYA war neben der globalen Kohorte auch eine chinesische Kohorte geplant, in die 180 Patientinnen und Patienten randomisiert wurden. Laut pU liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für diese Kohorte keine Ergebnisse vor.</p> <p>d. Dieser Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient oder die Patientin einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin aufwies.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Diagnose bei zirrhotischen Patientinnen und Patienten bestätigt durch Histologie / Zytologie oder gemäß den Kriterien der AASLD bzw. bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose durch Histologie.</p> <p>h. Die globale Kohorte und die Kohorte in China werden im Folgenden nicht mehr separat dargestellt, da – wo verfügbar – die Analysen der gesamten Studienpopulation der Studie IMbrave150 betrachtet werden.</p> <p>i. Zur Unterstützung einer Zulassung in China wurden Patientinnen und Patienten mit chinesischer Abstammung und Wohnsitz in China, Hongkong oder Taiwan eingeschlossen.</p> <p>j. Angabe bezieht sich auf die globale Kohorte der Studie IMbrave150.</p> <p>k. finale / primäre Analyse PFS und Gesamtüberleben</p> <p>l. 3-Monate-Sicherheitsupdate der FDA</p> <p>m. Analyse der Wirksamkeitseindpunkte auf Verlangen der EMA für die globale Kohorte</p> <p>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; HCC: hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib		
HIMALAYA	<p>Tremelimumab 300 mg, i.v., 1-malig an Tag 1^a</p> <p>+</p> <p>Durvalumab 1500 mg, i.v., an Tag 1 der 28-tägigen Zyklen^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen waren nicht erlaubt. ▪ Bei Toxizität Unterbrechung der Gabe von Durvalumab 	<p>Sorafenib, 400 mg, oral, 2-mal täglich^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen waren gemäß Fachinformation erlaubt^c
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche systemische Therapie gegen HCC ▪ allogene Organtransplantationen (z. B. Lebertransplantation) ▪ gegen PD1, PD-L1 oder CTLA-4 gerichtete Therapie vor erster Gabe der Studienmedikation ▪ ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ abgeschwächte Lebendimpfstoffe^d ▫ Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld ▫ größere Operationen gemäß Definition der Prüferin oder -arztes ▫ andere Prüfpräparate ▪ ≤ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Immunsuppressiva^e <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care, einschließlich von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antibiotika ▫ Ernährungsunterstützung ▫ Korrektur von Stoffwechselstörungen ▫ Symptomkontrolle und Schmerztherapie einschließlich palliativer Strahlentherapie für Nichtziel-Läsionen ▫ Acetaminophen, Diphenhydramin oder andere Medikamente, die nach Einschätzung der Prüferin oder -arztes notwendig sind für eine angemessene prophylaktische oder unterstützende Behandlung ▪ Diuretika gegen Aszites, falls ≥ 2 Monaten in stabiler Dosis erhalten 		
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib		
IMbrave150	<p>Atezolizumab, 1200 mg, i. v., an Tag 1 der 21-tägigen Zyklen^b</p> <p>+</p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg, i. v., an Tag 1 der 21-tägigen Zyklen^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen waren nicht erlaubt. ▪ Bei Toxizität Unterbrechung der Gabe von Atezolizumab bzw. Bevacizumab unabhängig voneinander möglich. 	<p>Sorafenib, 400 mg, oral, 2-mal täglich^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen waren gemäß Fachinformation erlaubt^f

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche systemische Therapie gegen HCC ▪ allogene Stammzelltransplantation oder solide Organtransplantation ▪ Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien ▪ dauerhafter täglicher Gebrauch von NSAID ▪ ≤ 60 Tage vor Beginn der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Radiotherapie im Bereich des Abdomens / Beckens ▫ Abdominalchirurgie ▪ ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ große chirurgische Eingriffe^g ▫ sonstige Strahlentherapie^h ▫ lokale Therapien der Leber ▫ systemische Immunstimulanzien (einschließlich Interferone oder Interleukin-2)ⁱ ▫ abgeschwächte Lebendimpfungen^d ▪ ≤ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ starke CYP3A4-induzierende Substanzen^j ▫ systemische Immunsuppressiva^k ▫ orale und intravenöse Antibiotika^l ▪ ≤ 10 Tage vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aspirin (> 325 mg/Tag) oder Dipyramidol, Ticlopidin, Clopidogrel und Cilostazol ▫ therapeutischer Gebrauch von voll dosierten oralen oder parenteralen Antikoagulantia oder thrombolytischen Wirkstoffen ▪ ab Beginn der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ pflanzliche Therapien / traditionelle chinesische Medizin mit im Anwendungsgebiet ausgewiesener Aktivität gegen Krebs <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei unkontrollierten Tumorschmerzen: Schmerzmedikation in einem bei Studienbeginn stabilen Dosisregime ▪ prophylaktische Antikoagulation, wenn die Arzneimittelwirkung innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation zu einer INR < 1,5-fachen ULN und aPTT im Normalbereich führt, und prophylaktisch niedrigmolekulares Heparin ▪ Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Analgetika nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes bei infusionsbedingten Reaktionen ▪ palliative Radiotherapie sofern die Zielläsion nicht lokal behandelt wird^m 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. 1-malige Wiederholung der Behandlung mit Tremelimumab bei Patientinnen und Patienten, die die ersten 4 Zyklen beendeten und während der Durvalumab Behandlung eine Progression aufwiesen, die aber nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers von der Behandlung mit Tremelimumab profitierten.</p> <p>b. Eine Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange die Patientin oder der Patient einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers aufwies.</p> <p>c. Bei Bedarf ist eine weitere, über die Maßgaben der Fachinformation hinausgehende, Dosisreduktion auf 400 mg jeden 2. Tag möglich.</p> <p>d. bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung (HIMALAYA) oder bis 5 Monate nach der letzten Dosis von Atezolizumab (IMbrave150) nicht erlaubt</p> <p>e. Außer intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von höchstens 10 mg/Tag Prednison bzw. Äquivalent oder Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen.</p> <p>f. Darüber hinaus ist im Studienprotokoll beschrieben, dass – wenn erforderlich – Sorafenib auch auf eine einzelne 400 mg-Dosis alle 2 Tage reduziert werden kann.</p> <p>g. Chirurgische Eingriffe aus diagnostischen Gründen sind erlaubt.</p> <p>h. außer palliativer Radiotherapie von Knochenläsionen ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation</p> <p>i. 5 Halbwertszeiten oder ≤ 4 Wochen der Arzneimittelwirkstoffe vor Studienbeginn, je nachdem, was länger war</p> <p>j. Während der Behandlung mit Sorafenib ist die Begleitbehandlung nicht ausdrücklich verboten, aber es wird Vorsicht bei der begleitenden Anwendung von starken CYP3A4-induzierenden Substanzen empfohlen.</p> <p>k. Eine Therapie vor Studienbeginn mit akut niedrigdosierten Immunsuppressiva oder eine einmalige Hochdosis-Therapie mit einem systemischen Immunsuppressivum ist erlaubt. Ebenfalls erlaubt, auch während der Studie: Mineralokortikoide, Kortikosteroide bei COPD oder Asthma und niedrigdosierte Kortikosteroide bei orthostatischer Hypotonie oder Nebenniereninsuffizienz.</p> <p>l. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika (z. B. zur Prävention von Harnwegsinfekten oder Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen) ist erlaubt.</p> <p>m. Während der Strahlentherapie konnte die Behandlung mit Atezolizumab fortgeführt werden, die Behandlung mit Bevacizumab und Sorafenib musste unterbrochen werden.</p> <p>aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CD: Cluster of Differentiation; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HCC: hepatozelluläres Karzinom; INR: International Normalized Ratio; i. v.: intravenös; NSAID: nicht steroidale Antiphlogistika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: oberer Grenzwert des Referenzbereiches</p>	

HIMALAYA

Bei der Studie HIMALAYA handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab bzw. Durvalumab alleine gegenüber Sorafenib mit 4 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für welche eine lokoregionäre Therapie nicht angezeigt ist und die keine systemische Vortherapie für das HCC erhalten haben. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Stadium B oder C, sowie ein Child-Pugh-Stadium A und ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 782 Patientinnen und Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevanten Arme eingeschlossen: 393 Patientinnen und Patienten im Tremelimumab (300 mg) + Durvalumab (1500 mg)-Arm und 389 im Sorafenib-Arm. Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach makrovaskulärer Invasion (ja / nein), Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B / Hepatitis C / andere) und ECOG-PS (0 / 1).

Nach Beendigung der globalen Rekrutierung war eine Erweiterungskohorte in China geplant. In diese sollten insgesamt 180 chinesische Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für diese Kohorte noch keine Ergebnisse vorliegen, wurde diese Kohorte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Im relevanten Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten 1-malig mit 300 mg Tremelimumab und mit 1500 mg Durvalumab alle 4 Wochen weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation [20,21] behandelt. Gemäß Studienprotokoll war eine erneute Gabe von Tremelimumab (Rechallenge) mit anschließender Behandlung mit Durvalumab im Interventionsarm nach Krankheitsprogression möglich. Dies betraf allerdings nur wenige Patientinnen und Patienten (7,6 % im Tremelimumab + Durvalumab-Arm) und bleibt damit ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Im Vergleichsarm wurde Sorafenib, 400 mg 2-mal täglich, ebenfalls weitgehend gemäß der Fachinformation [22] verabreicht. Beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen war eine Dosisreduktion auf 400 mg Sorafenib 1-mal täglich und bei Bedarf auf 400 mg Sorafenib alle 2 Tage möglich. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich. Dieser Aspekt wird unten detailliert adressiert.

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

IMbrave150

Bei der Studie IMbrave150 handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 558 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) bzw. mit Sorafenib (N = 183) zugeteilt. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach Region (Asien ohne Japan / Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung (vorhanden / nicht

vorhanden), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml), ECOG-PS (0 / 1) vorgenommen. Die Studienpopulation der Studie IMbrave150 teilt sich in eine globale Kohorte (N = 501) und einer Kohorte in China (N = 194). Die Kohorte in China hat eine sehr große Überschneidung von n = 137 mit der globalen Kohorte. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch in einem separaten Studienbericht ausgewertet. Wenn nicht anders gekennzeichnet beziehen sich die Angaben dieser Nutzenbewertung auf die Gesamtpopulation.

Die Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [23]. Dies trifft auch weitgehend auf die Behandlung mit Sorafenib [22] zu. Hier war in der Studie IMbrave150 beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine Reduktion der Dosis bis auf 400 mg alle 2 Tage möglich (die Fachinformation sieht eine Reduktion auf 400 mg Sorafenib 1-mal täglich vor).

Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod. Patientinnen und Patienten, die die Kriterien der Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 erfüllten, konnten weiterbehandelt werden, wenn sie bestimmte Kriterien erfüllten waren (siehe unten).

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Behandlung über Krankheitsprogression hinaus

Sowohl in der Studie HIMALAYA als auch in der Studie IMbrave150 konnte in allen Behandlungsarmen die Behandlung mit der jeweiligen Intervention (Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab bzw. Sorafenib) auch nach Krankheitsprogression fortgeführt werden, wenn bestimmte Kriterien erfüllt waren – u. a., wenn nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers der Nachweis eines klinischen Nutzens vorhanden war und wenn keine inakzeptable Toxizität bestand. Dies widerspricht den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [24]. Danach sollte eine laufende Systemtherapie nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden, da für das HCC mehrere unterschiedliche medikamentöse Tumorthérapien zur Verfügung stehen.

In der Studie HIMALAYA haben 46,9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 35,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung (≥ 1 Zyklus) über Krankheitsprogression hinaus erhalten. In der Studie IMbrave150 erhielten 39,3 % der Patientinnen und Patienten im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm eine Behandlung über

Krankheitsprogression hinaus [12], für den Vergleichsarm liegen hierzu keine Informationen vor. Somit erfolgte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus in beiden Studien in beiden Studienarmen. Es bleibt offen, ob die Behandlung über Krankheitsprogression hinaus einen Einfluss auf die Effekte in den Studien hat. Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Unsicherheit den indirekten Vergleich nicht grundsätzlich infrage stellt.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib	
HIMALAYA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	bis 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Nebenwirkungen	
PRO-CTCAE	bis 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression 3 Monate oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	
IMbrave150	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression alle 3 Monate für 1 Jahr ^a oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression alle 3 Monate für 1 Jahr ^a oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Nebenwirkungen SUEs weitere UEs	bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie ^b bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie
<p>a. gemäß Angabe im Studienprotokoll b. Über diesen Zeitraum hinaus werden nur SUEs, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, beobachtet.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben sollte in beiden Studien bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden.

In beiden Studien sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (HIMALAYA: zuzüglich 3 Monate; IMbrave150: zuzüglich 1 Jahr [Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität] bzw. 30 Tage [UEs] bzw. 90 Tage [schwerwiegende UEs [SUEs]]) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis

zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Datenschnitte

HIMALAYA

Für die Studie HIMALAYA liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 02.09.2019: geplante Interimsanalyse für die objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens des Durvalumab-Monotherapie-Arms und des Tremelimumab + Durvalumab-Arms (geplant nach 32 Wochen Beobachtung bei ca. 100 Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm)
- 2. Datenschnitt 22.05.2020: Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (geplant nach ca. 404 Todesfällen im Tremelimumab + Durvalumab und Sorafenib-Arms zusammen, nach ca. 30 Monaten).
- 3. Datenschnitt 27.08.2021: finale Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach 515 Todesfällen im Tremelimumab + Durvalumab und Sorafenib-Arms zusammen, nach ca. 37,5 Monaten)

Der in Modul 4 A vorliegende Datenschnitt (27.08.2021) ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens, die nach Eintritt von 555 Todesfällen stattfand. Zu diesem Zeitpunkt wurden neben den Analysen zum primären Endpunkt auch Analysen aller weiterer Endpunkte durchgeführt. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

IMbrave150

Für die Studie IMbrave150 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 29.08.2019: primäre Analyse des PFS (geplant nach ca. 308 Ereignissen) und finale Analyse des Gesamtüberlebens, da die präspezifizierte statistische Stoppregele des Gesamtüberlebens erreicht war
- 3-Monate-Sicherheitsupdate der Food and Drug Administration (FDA) 29.11.2019: nur Auswertungen zu UEs
- 2. Datenschnitt 31.08.2020: Analyse u. a. des Gesamtüberlebens und PFS im Rahmen der Zulassung auf Verlangen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

In Modul 4 A wird für den Endpunkt Gesamtüberleben der Datenschnitt zum 31.08.2020 für die Gesamtpopulation dargestellt. Dieser Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassung auf Anforderung der EMA durchgeführt und stellt für das Gesamtüberleben die aktuellste Analyse dar. Zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor [18,19], der pU stellt diese jedoch in Modul 4 A nicht dar. Die Analyse der UE-Endpunkte der Gesamtpopulation basiert für die globale Kohorte auf

dem Datenschnitt vom 29.11.2019 (3-Monats-Sicherheitsupdate der FDA) und für die Kohorte in China auf dem Datenschnitt vom 29.08.2019 und stellt für die UE-Endpunkte die aktuellste Analyse dar.

Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HIMALAYA		IMbrave150	
	Tremelimumab + Durvalumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
	N ^a = 393	N ^a = 389	N ^a = 375	N ^a = 183
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	65 [22; 86]	64 [18; 88]	62 [26; 88]	65 [31; 87]
Geschlecht [w / m], %	17 / 83	13 / 86	16 / 84	17 / 83
Abstammung, n (%)				
asiatisch	195 (49,6)	189 (48,6)	227 (60,5)	114 (62,3)
kaukasisch	182 (46,3)	179 (46,0)	123 (32,8)	52 (28,4)
schwarz oder afro-amerikanisch	7 (1,8)	10 (2,6)	0 (0)	0 (0)
andere	7 (1,8)	7 (1,8)	6 (1,6)	5 (2,7)
unbekannt	1 (0,3)	6 (1,5)	19 (5,1)	12 (6,6)
Region, n (%)				
Asien (ohne Japan)	156 (39,7)	156 (39,7)	172 (45,9)	86 (47,0)
Rest der Welt	237 (60,3)	233 (59,9)	203 (54,1)	97 (53,0)
ECOG-PS, n (%)				
0	244 (62,1)	241 (62,0)	234 (62,4)	112 (61,2)
1	148 (37,7)	147 (37,8)	141 (37,6)	71 (38,8)
2	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
BCLC-Stadium zu Studienbeginn (IMbrave150) / Screening (HIMALAYA), n (%)				
Stadium A1	0 (0)	0 (0)	6 (1,6)	3 (1,6)
Stadium A4	0 (0)	0 (0)	4 (1,1)	3 (1,6)
Stadium B	77 (19,6)	66 (17,0)	55 (14,7)	26 (14,2)
Stadium C	316 (80,4)	323 (83,0)	310 (82,7)	151 (82,5)
extrahepatische Ausbreitung und makrovaskuläre Invasion bei Studienbeginn (IMbrave150) / Screening (HIMALAYA), n (%)				
makrovaskuläre Invasion	103 (26,2)	100 (25,7)	141 (37,6)	78 (42,6)
extrahepatische Ausbreitung	209 (53,2)	203 (52,2)	239 (63,7)	106 (57,9)
makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung	263 (66,9)	251 (64,5)	290 (77,3)	136 (74,3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HIMALAYA		IMbrave150	
	Tremelimumab + Durvalumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
	N ^a = 393	N ^a = 389	N ^a = 375	N ^a = 183
Child-Pugh-Score, n %				
A5	295 (75,1)	277 (71,2)	268 (71,8)	137 (74,9)
A6	92 (23,4)	102 (26,2)	103 (27,6)	46 (25,1)
B7	4 (1,0)	10 (2,6)	k. A.	k. A.
B7 oder B8	k. A.	k. A.	2 (0,6)	0 (0)
andere	2 (0,5)	0 (0)	k. A.	k. A.
Ätiologie des HCC, n (%)				
Hepatitis B	122 (31,0)	119 (30,6)	200 (53,3)	91 (49,7)
Hepatitis C	110 (28,0)	104 (26,7)	72 (19,2)	37 (20,2)
nicht viral	161 (41,0)	166 (42,7)	103 (27,4)	55 (30,1)
AFP bei Screening, n (%)				
< 400 ng/ml	243 (61,8)	256 (65,8)	231 (61,6)	112 (61,2)
≥ 400 ng/ml	145 (36,9)	124 (31,9)	144 (38,4)	71 (38,8)
unbekannt	5 (1,3)	9 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Vorherige lokale Therapie des HCC, n (%)				
Mikrowellenablation (MWA)	6 (1,5)	4 (1,0)	k. A.	k. A.
perkutane Ethanol-Injektion (PEI)	8 (2,0)	3 (0,8)	13 (3,5)	3 (1,6)
Radiofrequenzablation (RFA)	42 (10,7)	33 (8,5)	55 (14,7)	28 (15,3)
transarterielle Embolisation (TAE)	11 (2,8)	11 (2,8)	13 (3,5)	8 (4,4)
transarterielle Chemoembolisation (TACE)	145 (36,9)	132 (33,9)	155 (41,3)	77 (42,1)
transarterielle Radioembolisation (TARE)	8 (2,0)	5 (1,3)	k. A.	k. A.
Pfortaderembolisation (PVE)	2 (0,5)	2 (0,5)	k. A.	k. A.
andere ablativ Therapie	5 (1,3)	8 (2,1)	k. A.	k. A.
andere therapeutische Embolisation	1 (0,3)	0 (0)	k. A.	k. A.
andere	k. A.	k. A.	28 (7,5)	17 (9,3)
Therapieabbruch, n (%)	345 (88,7) ^b	367 (90,7) ^c	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	HIMALAYA		IMbrave150	
	Tremelimumab + Durvalumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
	N ^a = 393	N ^a = 389	N ^a = 375	N ^a = 183
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: objektive Progression der Erkrankung (47,0 % bzw. 45,5 %), subjektive Progression der Erkrankung (15,7 %) bzw. (17,6 %), unerwünschte Ereignisse (13,4 %) bzw. (16,8 %). c. eigene Berechnung d. In der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 haben 183 (54,5%) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 132 (80,0 %) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Therapie abgebrochen.				
AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRF: elektronischer Prüfbogen; HCC: hepatozelluläres Karzinom; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PEI: Perkutane Ethanol-Injektion; PVE: Pfortaderembolisation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFA: Radiofrequenzablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; TAE: Transarterielle Embolisation; TARE: Transarterielle Radioembolisation; w: weiblich				

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Armen der beiden Studien weitestgehend ausgewogen. In beiden Studien lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten bei etwa 64 Jahren, die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich männlich und zu einem Großteil asiatischer Abstammung (ca. 50 % [HIMALAYA] bzw. 60 % [IMbrave150]). In beiden Studien wiesen ca. 60 % aller Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf. Über 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Studien befanden sich dabei in BCLC-Stadium C. Die Ätiologie des HCC war in der Studie HIMALAYA bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten Hepatitis B oder C, bei etwa 40 % der Patientinnen und Patienten lag eine nicht virale Ätiologie vor. In der Studie IMbrave150 lag bei etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten eine Hepatitis-B oder C-Ätiologie und bei etwa 30 % eine nicht virale Ätiologie vor.

Eine detaillierte Beschreibung der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zwischen den Studien findet sich in Abschnitt I 3.1.3.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib

Vergleich Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
Tremelimumab+ Durvalumab vs. Sorafenib		
HIMALAYA^a	N = 388	N = 374
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	Durvalumab: 5,5 [0,4; 42,7]	4,1 [0,1; 38,6]
Mittelwert (SD)		k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Min; Max]	16,1 [0,5; 42,8]	13,3 [0; 43,6]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidity		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen ^{a, c}		
Median [Min; Max]	6,7 [0,0; 42,8]	5,6 [0,2; 38,6]
Mittelwert (SD)		k. A.
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib		
IMbrave150 (Globale Kohorte)	N = 336	N = 165
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3] ^d	Atezolizumab: 7,4 [k. A.] Bevacizumab: 6,8 [k. A.]	2,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)		k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^e	17,6 [0,1; 28,6]	10,4 [0; 27,9]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidity		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
<p>a. Datenschnitt: 27.08.2021</p> <p>b. beinhaltet die gesamte Behandlungsphase (initiale Behandlungsphase und Rechallenge-Behandlung)</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Ereignisse: Datenschnitt, Therapieabbruch + 90 Tage, Start einer Folgetherapie oder Tod.</p> <p>d. Datenschnitt: 29.08.2019</p> <p>e. „Follow-up“ für die globale Kohorte, Datenschnitt: 31.08.2020 aus Cheng [12].</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1, Q3: 25 % bzw. 75 % Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Innerhalb der Studie HIMALAYA lag die Behandlungszeit im Interventionsarm im Median bei 5,5 Monaten, im Vergleichsarm bei 4,1 Monaten. Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die Endpunkte zu Nebenwirkungen unterscheidet sich nur geringfügig. Auffällig ist, dass trotz der geplanten Nachbeobachtung der Nebenwirkungen von 90 Tagen, die tatsächliche Beobachtungsdauer nur ca. 1,5 Monate länger ist als die Behandlungsdauer. Angaben zur Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen.

In der Studie IMbrave150 war die Behandlungsdauer zum Datenschnitt 29.08.2019 im Interventions-Arm mit Atezolizumab (7,4 Monate) bzw. Bevacizumab (6,8 Monate) deutlich länger als im Sorafenib-Arm (2,8 Monate). Angaben zum Datenschnitt vom 31.08.2020 liegen nicht vor. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtmortalität zum Datenschnitt 31.08.2020 unterscheidet sich zwischen dem Interventionsarm mit 17,6 Monaten und dem Vergleichsarm mit 10,4 Monaten. Angaben zur Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen.

Eine detaillierte Beschreibung der Ähnlichkeit der Behandlungs- und der Beobachtungsdauer zwischen den Studien findet sich in Abschnitt I 3.1.3.

Folgetherapien

Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 3\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (Studie HIMALAYA)

Studie Therapie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 393	Sorafenib N = 389
HIMALAYA		
Systemische Therapie	160 (40,7)	175 (45,0)
Immuntherapie	15 (3,8)	89 (22,9)
Atezolizumab	6 (1,5)	14 (3,6)
Nivolumab	5 (1,3)	47 (12,1)
Pembrolizumab	0	17 (4,4)
zytotoxische Chemotherapie	20 (5,1)	25 (6,4)
zielgerichtete Therapie	147 (37,4)	108 (27,8)
Cabozantinib	24 (6,1)	26 (6,7)
Lenvatinib	55 (14,0)	32 (8,2)
Regorafenib	29 (7,4)	62 (15,9)
Sorafenib	105 (26,7)	12 (3,1)
antiangiogene Therapie	11 (2,8)	19 (4,9)
Bevacizumab	6 (1,5)	16 (4,1)
therapeutische Embolisation	26 (6,6)	20 (5,1)
transarterielle Chemoembolisation (TACE)	24 (6,1)	18 (4,6)
a. Datenschnitt: 27.08.2021		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (Studie IMbrave150)

Studie Therapie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 336	Sorafenib N = 165
IMbrave150 (Globale Kohorte)^a		
systemische Therapie	120 (35,7)	86 (52,1)
Tyrosinkinase-Inhibitor	108 (32,1)	54 (32,7)
Angiogenese-Inhibitor (monoklonale Antikörper)	6 (1,8)	10 (6,1)
Chemotherapie	11 (3,3)	15 (9,1)
Immuntherapie	11 (3,3)	43 (26,1)
andere	6 (1,8)	6 (3,6)
lokale Therapie	21 (6,3)	17 (10,3)
Radiofrequenzablation (RFA)	3 (0,9)	4 (2,4)
transarterielle Embolisation (TAE)	4 (1,2)	3 (1,8)
transarterielle Chemoembolisation (TACE)	12 (3,6)	8 (4,8)
Transkatheter-arterielle Infusion (TAI)	1 (0,3)	4 (2,4)
transarterielle Radioembolisation (TARE)	1 (0,3)	0 (0)
andere	1 (0,3)	2 (1,2)
operativer Eingriff	11 (3,3)	1 (0,6)
Radiotherapie	17 (5,1)	10 (6,1)
a. Datenschnitt: 31.08.2020		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie HIMALAYA erhielten 40,7 % bzw. 45 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie. Im Tremelimumab + Durvalumab-Arm war die häufigste Folgetherapie Sorafenib (26,7 %). Im Sorafenib-Arm waren die häufigsten Folgetherapien Regorafenib (15,9 %) und Nivolumab (12,1 %). Für die Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, entspricht dies, abgesehen von der Therapie mit Nivolumab, die nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [24]. Allerdings bleibt unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage gekommen wäre. So haben insgesamt ca. 90 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (siehe Tabelle 9), eine Folgetherapie erhalten hat nur knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten. Es ist unklar, ob diese Diskrepanz über die Behandlung der Patientinnen und Patienten über den Progress hinaus oder den Anteil der

Patientinnen und Patienten, die während oder kurz nach Ende der Behandlung verstorben sind, erklärt werden kann.

Für die Studie IMbrave150 liegen lediglich für die globale Kohorte Angaben zu Folgetherapien vor. In dieser Kohorte erhielten 35,7 % bzw. 52,1 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie. Die häufigste Folgetherapie in beiden Armen war eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (32,1 % bzw. 32,7 %), im Vergleichsarm erhielt darüber hinaus noch ein relevanter Anteil eine Immuntherapie (26,1 %). Genaue Angaben zu den jeweils eingesetzten Wirkstoffen liegen für die Studie IMbrave150 nicht vor. Auch für die Studie IMbrave150 bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten haben, da insgesamt 55 % bzw. 80 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichs- bzw. Kontrollarm die Therapie abgebrochen haben und somit eine Diskrepanz besteht zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie.

Eine detaillierte Beschreibung der Ähnlichkeit der Folgetherapien zwischen den Studien findet sich in Abschnitt I 3.1.3.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib							
HIMALAYA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib							
IMbrave150	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die epidemiologischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studien HIMALAYA und IMbrave150 größtenteils vergleichbar seien mit den Charakteristika der entsprechenden Patientinnen und Patienten in Deutschland. So sei die Mehrheit der Patientinnen und Patienten sowohl in den eingeschlossenen Studien als auch in Deutschland männlich. Ebenso sei der mittlere Body-Mass-Index (BMI) der HIMALAYA-Patientenpopulation vergleichbar mit dem mittleren BMI der deutschen Bevölkerung. Weiter führt der pU aus, dass in den Studien HIMALAYA und IMbrave150 das mediane Alter der Patientinnen und Patienten (HIMALAYA: 65 bzw. 64 Jahre; IMbrave150: 62 bzw. 65 Jahre) etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit Lebertumoren allgemein (Frauen: 75 Jahre; Männer: 71 Jahre) läge. Das Alter in den Studien sei allerdings vergleichbar mit weiteren klinischen Studien und Real-World-Studien im deutschen Kontext mit ähnlicher Studienpopulation.

Der pU führt fort, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer, dem HCC zugrunde liegenden Hepatitis-C-Infektion in der Studie HIMALAYA bei 28 % (Tremelimumab + Durvalumab-Arm) bzw. 26,7 % (Sorafenib-Arm) und in der Studie IMbrave150 bei 21,6 % (Atezolizumab + Bevacizumab-Arm) bzw. 25,1 % (Sorafenib-Arm) läge. Damit sei der Versorgungskontext in Deutschland adäquat abgebildet. In der Ätiologie des HCC bestünden Unterschiede zwischen den Regionen Asien und Europa. So würden bei Patientinnen und Patienten aus Afrika und Südostasien Hepatitis B Infektionen dominieren, während bei Patientinnen und Patienten aus Japan, Nordamerika und dem westlichen Europa Hepatitis C Infektionen vorherrschend seien. In Deutschland seien nicht virale Ätiologien, welche neben stoffwechselbedingten Ursachen auch einen hohen Alkoholkonsum umfassen, die Hauptursache für Lebertumore. Der Anteil einer nicht viralen HCC-Genese läge in der Studie HIMALAYA bei 41 % (Tremelimumab + Durvalumab -Arm) bzw. 42,7 % (Sorafenib-Arm). In der Studie HIMALAYA gaben laut pU 44,8 % der Patientinnen und Patienten im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm bzw. 46,8 % im Sorafenib-Arm früheren Alkoholkonsum an. In der Studie IMbrave150 war laut pU bei 29,1 % aller Patientinnen und Patienten im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm bzw. 30,1 % der Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm Alkoholkonsum Ursache des HCC.

Aufgrund des Anteils von asiatischen Patientinnen und Patienten sei der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer dem HCC zugrundeliegenden Hepatitis-B-Virusinfektion in beiden Studien erhöht und wenig repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die bedeutsamen Anteile an Hepatitis-C-Ätiologie und nicht viralen Risikofaktoren seien jedoch in den Studien HIMALAYA und IMbrave150 adäquat abgebildet.

Insgesamt stimmten die häufigsten krankheitsbezogenen lokalen Therapien vor Studienbeginn in beiden Studien mit dem überein, was typischerweise in der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext bei Behandlung entsprechend S3-Leitlinie zu erwarten sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit. Die Studien HIMALAYA und IMbrave150 weisen insgesamt ein sehr ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Dies wird im Folgenden detailliert beschrieben.

Studiendesign

Bei den beiden Studien HIMALAYA und IMbrave150 handelt es sich um multizentrische, offene RCTs, in die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC eingeschlossen wurden. In beiden Studien durften die Patientinnen und Patienten keine systemische Vortherapie erhalten haben und mussten ein Child-Pugh-Stadium A aufweisen. In die Studie HIMALAYA durften nur Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium B bzw. C eingeschlossen werden. In der Studie IMbrave150 gab es keine entsprechende Einschränkung. Allerdings wiesen ca. 97 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ein BCLC-Stadium von B oder C auf (siehe Tabelle 9).

Auch die Zeiträume der Studiendurchführung sind vergleichbar. Während die Studie HIMALAYA im Oktober 2017 begann (aktuell noch laufend), hat die Studie IMbrave150 im März 2018 begonnen und ist im November 2022 beendet worden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in beiden Studien bis zum Studienende beobachtet. Die geplante Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unterscheidet sich zwischen den Studien. In der Studie HIMALAYA wurden die entsprechenden Endpunkte bis 3 Monate und in der Studie IMbrave150 bis zu 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation erhoben. Ebenso war die Dauer der Nachbeobachtung für schwere UEs unterschiedlich zwischen den Studien. In der Studie HIMALAYA wurde dieser Endpunkt bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erhoben, wohingegen in der Studie IMbrave150 nur eine Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation vorgesehen war. SUEs wurden in beiden Studien bis zu 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erhoben.

In der vorliegenden Bewertung haben diese Unterschiede in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung keine Konsequenzen, da unabhängig hiervon für die Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vorliegen (siehe Abschnitt I 3.2.1).

Patientenpopulation

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wie Alter, Abstammung, BCLC-Stadium und Vorbehandlung sind zwischen den Studien HIMALAYA und IMbrave150 hinreichend vergleichbar.

Kleinere Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Anteile an Patientinnen und Patienten, die von einer makrovaskulären Invasion und / oder einer extrahepatischen Ausbreitung betroffen sind, die in der Studie HIMALAYA etwas geringerer sind (ca. 66 %) im Vergleich zu Studienpopulation der Studie IMbrave150 (ca. 76 %). Da für dieses Charakteristikum keine relevanten Effektmodifikationen bekannt sind, sind die Unterschiede für den indirekten Vergleich der beiden Studien vernachlässigbar. Größere Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen zeigen sich hinsichtlich der Ätiologie des HCC. So lag bei ca. der Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 eine Infektion mit Hepatitis B dem HCC zugrunde. In der Studie HIMALAYA betraf dies dagegen nur ca. 31 % der Patientinnen und Patienten. Eine nicht virale Ätiologie lag bei ca. 28 % der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 und bei ca. 42 % der Patientinnen und Patienten der Studie HIMALAYA vor. Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in leicht unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider: in der Studie HIMALAYA ist der Anteil der Patientinnen und Patienten aus Asien geringer (ca. 40 %) als in der Studie IMbrave150 (46 %). Da die Ätiologie ein bekannter relevanter Effektmodifikator ist, müssen diese Unterschiede in Subgruppenanalysen berücksichtigt werden. (siehe auch Abschnitt I 3.2.4).

Folgetherapien

Die in Tabelle 12 vorliegenden Daten zu Folgetherapien in den Studien HIMALAYA und IMbrave150 sind aufgrund der unterschiedlichen Kategorisierung der Folgetherapien nicht per se vergleichbar. Es geht jedoch aus den Angaben hervor, dass in beiden Studien grundsätzlich ähnliche Therapien zur Verfügung standen und eingesetzt wurden – vorwiegend zielgerichtete Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Sorafenib und Lenvatinib) und Immuntherapien.

Brückenkomparator

Die Patientinnen und Patienten in den Brückenkomparator-Armen der beiden Studien erhielten Sorafenib weitgehend gemäß Fachinformation (siehe Tabelle 7 und Beschreibung im Text darunter). Für den Brückenkomparator Sorafenib liegt somit prinzipiell eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Studie HIMALAYA und der Studie IMbrave150 vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Es zeigen sich Unterschiede zwischen den Sorafenib-Armen der Studien HIMALAYA und IMbrave150, sowohl bei der medianen Behandlungsdauer wie auch bei der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben. So werden Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm der Studie HIMALAYA im Median 4,1 Monate behandelt und für den Endpunkt Gesamtüberleben 13,3 Monate beobachtet. In der Studie IMbrave150 wurden die Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm zum Datenschnitt vom 29.08.2019 2,8 Monate behandelt und für den Endpunkt Gesamtüberleben 10,4 Monate beobachtet. Für die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm der Studie IMbrave150 zum 2. Datenschnitt (31.08.2020) liegen keine Angaben vor, daher bleibt unklar ob die Unterschiede auch zu diesem Datenschnitt bestehen bleiben. Für die Beobachtungsdauern zum Gesamtüberleben ist unklar, wie sie berechnet oder geschätzt wurden. Da sich die tatsächlich beobachteten medianen Überlebenszeiten für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht zwischen den Studien unterscheiden (13,8 vs. 13,4 Monate), wird von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Beobachtungsdauern ausgegangen.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien HIMALAYA und IMbrave150 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sorafenib grundsätzlich infrage stellt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, als dass er die Studien HIMALAYA und IMbrave150 ebenfalls als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ansieht.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ-HCC-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-HCC18)
 - Gesundheitszustand erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D und Patient Global Impression of Change (PGIC)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC 18
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-reported-Outcome(PRO)-CTCAE
 - immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)
 - Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab

Vergleich Studie	Endpunkte														
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-HCC18)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-HCC18)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte UEs (UES, SUEs, schwere UEs)	Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	Weitere spezifische UEs	
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib															
HIMALAYA	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^c	nein ^b	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^d	
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib															
IMbrave150	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^f	nein ^c	nein ^d	
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^h	nein ^h	nein ^h	nein ^h	nein ⁱ	nein ^g	nein ^d	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Endpunkt wurde erhoben, aber es liegen keine Analysen zur relevanten Operationalisierung vor (siehe nachfolgenden Fließtext). c. Der Endpunkt wurde in den Studien HIMALAYA und / oder IMbrave150 erhoben, aber der pU legt in Modul 4 A keine Daten zum Endpunkt vor (siehe nachfolgender Fließtext). d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Es werden daher keine spezifischen UEs ausgewählt. e. Endpunkt nicht erhoben. f. Der Endpunkt wurde in der Studie IMbrave150 erhoben, aber es liegen keine geeigneten Daten vor (siehe nachfolgender Fließtext). g. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Daten verfügbar sind. h. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt I 3.2.2). i. Für den Endpunkt ist in der vorliegenden Bewertung wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchführbar (siehe nachfolgender Fließtext).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 und VAS des EQ-5D) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) liegen für einen indirekten Vergleich keine geeigneten Daten vor.

Der pU beschreibt, dass er die Ergebnisse für diese Endpunkt nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich heranzieht, weil in der Studie IMbrave150 die patientenberichteten Endpunkte während der Behandlungsphase in kürzeren Abständen (alle 3 Wochen) erhoben wurden als in der Studie HIMALAYA (alle 8 Wochen). Hierdurch würden potenzielle Verschlechterungen in der Studie IMbrave150 systematisch zu einem früheren Zeitpunkt erfasst werden als in der Studie HIMALAYA.

Diese Argumentation ist nicht sachgerecht. Aufgrund von gleichen Erhebungszeitpunkten innerhalb der beiden Studien ist für jede der beiden Studien jeweils eine valide Effektschätzung für diese Endpunkte berechenbar. Somit ist bei hinreichender Ähnlichkeit der Endpunktoptimalisierungen ein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Jedoch sind die vorliegenden Daten zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität aus anderen Gründen nicht geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich. Für die Studie HIMALAYA liegen für die genannten Endpunkte lediglich Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Es zeigen sich sowohl bei der Studie HIMALAYA als auch bei der Studie IMbrave150 Unterschiede in den Beobachtungsdauern. Bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern und damit einhergehenden unterschiedlicher Anzahl möglicher Folgerhebungen, zeigen Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung im Vergleich zu Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung größere Unsicherheiten. Daher sind in der vorliegenden Situation Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heranzuziehen. Solche Analysen liegen allerdings nur für die Studie IMbrave150 vor. Darüber hinaus liegt für alle genannten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mindestens aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs unabhängig von der nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierung nicht erfüllt wäre. Ein indirekter Vergleich wird daher für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht berechnet.

Immunvermittelte UEs

Der pU legt keine indirekten Vergleiche für den Endpunkt immunvermittelte UEs vor, da aufgrund der studienindividuellen Definition in den indirekten Vergleich eingehenden Studien ein Vergleich nicht zielführend sei. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht, da eine Aufarbeitung

der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien fehlt. Darüber hinaus beschreibt der pU korrekterweise, dass für die Studie IMbrave150 u. a. aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Analyse der immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vorliegen. Dies entbindet den pU jedoch nicht davon, die Operationalisierung und Ergebnisse der immunvermittelten UEs für die Studie HIMALAYA vorzulegen, die in Modul 4 A gänzlich fehlen. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-HCC18)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-HCC18)	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte UEs (UES, SUES, schwere UEs)	Blutungen (UEs, SUES, schwere UEs)	Weitere spezifische UEs
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib															
HIMALAYA	N	N	_b	_b	_b	_c	_b	_b	H ^d	H ^d	H ^e	_f	_f	_f	_g
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib															
IMbrave150	N	N	_h	_h	_h	_i	_h	_h	H ^d	H ^d	H ^e	_i	_i	_f	_g

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung vor (siehe Abschnitt I 3.2.1).
 c. Der Endpunkt wurde in den Studien HIMALAYA und / oder IMbrave150 erhoben, aber der pU legt in Modul 4 A keine Daten zum Endpunkt vor (siehe Abschnitt I 3.2.1).
 d. unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen
 e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 f. Der Endpunkt wurde in den Studien HIMALAYA und / oder IMbrave150 erhoben, aber der pU legt in Modul 4 A keine Daten zum Endpunkt vor (siehe Abschnitt I 3.2.1).
 g. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Es werden daher keine spezifischen UEs ausgewählt.
 h: nicht bewertet, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind (siehe Abschnitt I 3.2.1)
 i. Endpunkt nicht erhoben.
 j. Der Endpunkt wurde in der Studie IMbrave150 erhoben, aber es liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 3.2.1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Studien HIMALAYA und IMbrave150 für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben jeweils als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Studien HIMALAYA und IMbrave150 jeweils als hoch bewertet. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 3 Monate für die Studie HIMALAYA bzw. zuzüglich 30 Tage [UEs] bzw. 90 Tage [SUEs] oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat für die Studie IMbrave150) erhoben. Daher resultiert bei den genannten Endpunkten in beiden Studien eine patientenindividuell deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer bei potenziell informativer Zensurierung. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit liegen für keinen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für die in den einzelnen Studien geeignete Daten vorliegen, ausreichend ergebnissichere Ergebnisse für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Nur für das Gesamtüberleben liegen also für die vorliegende Bewertung Daten vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die Endpunkte UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie schwere UEs für einen adjustierten indirekten Vergleich heranzieht.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab mit Atezolizumab + Bevacizumab als Erstlinienbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in I Anhang B und Ergebnisse zu häufigen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Für die Studie IMbrave150 liegen keine Kaplan-Meier-Kurven für die gesamte Studienpopulation vor, in I Anhang B befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für die globale Kohorte als Annäherung an die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA (Datenschnitt 27.08.2021)	393	16,4 [14,2; 19,6] 262 (66,7)	389	13,8 [12,3; 16,1] 293 (75,3)	0,78 [0,66; 0,92]; 0,004 ^a
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150 (Datenschnitt 31.08.2020)	375	19,4 [17,1; 23,7] 196 (52,3)	183	13,4 [11,4; 16,9] 110 (60,1)	0,66 [0,52; 0,83]; < 0,001 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,18 [0,89; 1,57]; 0,246
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)			keine geeigneten Daten ^d		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)			keine geeigneten Daten ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)			keine geeigneten Daten ^d		
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	0,5 [0,5; 0,6] 378 (97,4)	374	0,3 [0,3; 0,4] 357 (95,5)	–
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 361 (98,1)	174	k. A. 171 (98,3)	–

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	20,4 [14,1; 33,0] 157 (40,5)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	1,30 [1,02; 1,66]; 0,034 ^f
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51]; 0,570 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^g
Schwere UEs^h					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	7,4 [5,7; 11,1] 211 (54,4)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,80 [0,66; 0,97]; 0,022 ^f
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01]; 0,065 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^g
Abbruch wegen UEs					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. 53 (13,7)	374	n. e. 63 (16,8)	0,74 [0,51; 1,06]; 0,099 ^f
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79]; 0,815 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^g
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ⁱ		
immunvermittelte UEs			keine geeigneten Daten ^j		

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)			keine geeigneten Daten ^j		
<p>a. HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Ätiologie der Lebererkrankung [Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere], ECOG-PS [0 vs. 1], makrovaskulärer Invasion [ja vs. nein]); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach geografischer Region (Asien ohne Japan / Rest), extrahepatischer Ausbreitung und / oder makrovaskulärer Invasion (ja / nein) und AFP bei Screening (< 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c. indirekter Vergleich nach Bucher [2]</p> <p>d. Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung für die Studie HIMALAYA vor.</p> <p>e. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde für die Studie HIMALAYA der Datenschnitt vom 27.08.2021 und für die Studie IMbrave150 der Datenschnitt vom 29.11.2019 herangezogen.</p> <p>f. Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>g. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt I 3.2.2). Die Effektschätzungen sind ergänzend in I Anhang D dargestellt.</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. nur in der Studie HIMALAYA erhoben</p> <p>j. es liegen keine Daten in Modul 4 A vor</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf

Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den beiden Studien HIMALAYA und IMbrave150 wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet. Für die Endpunkte Patient-reported Outcome (PRO)-CTCAE, immunvermittelte UEs und Blutungen liegen darüber hinaus keine bzw. keine geeigneten Daten vor. Somit liegen für den indirekten Vergleich keine geeigneten Daten zu UE-Endpunkten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Extrahepatische Ausbreitung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (vorhanden / nicht vorhanden)
- Ätiologie des HCC (Hepatitis B / Hepatitis C / nicht viral)

Der pU legt keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Der pU argumentiert, dass indirekte Vergleiche bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine limitierte Aussagesicherheit hätten und folglich Subgruppenanalysen basierend auf indirekten Vergleichen nicht sinnvoll interpretierbar seien. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Insbesondere in der vorliegenden Datenkonstellation ist eine Betrachtung der Subgruppenanalysen sinnvoll. So zeigten Subgruppenanalysen in der Nutzenbewertung von Atezolizumab in der vorliegenden Indikation [18,19] eine relevante Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben für das Merkmal Ätiologie des HCC (Hepatitis B oder C vs. nicht virale Ätiologie). Darüber hinaus hat die Betrachtung der Ähnlichkeit der Studien HIMALAYA und IMbrave150 gezeigt, dass sich die Verteilung dieses Merkmals zwischen den Studien unterscheidet (siehe Abschnitt I 3.1.3).

Die Subgruppenergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Merkmal Ätiologie des HCC sind in Tabelle 20 in I Anhang C ergänzend dargestellt. Für die Studie HIMALAYA zeigt sich – entgegen der bekannten Ergebnisse aus der Studie IMbrave150 – für das Merkmal Ätiologie keine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Ungeachtet dessen, dass der pU in Modul 4A keine vollständige Aufbereitung der Subgruppen vorlegt, erscheint in der vorliegenden Datenkonstellation ein indirekter Vergleich in den Subgruppen der Ätiologie (virale vs. nicht virale Ätiologie) in der vorliegenden Datenkonstellation inhaltlich nicht sinnvoll interpretierbar.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	16,4 vs. 19,4 HR: 1,18 [0,89; 1,57]; p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^e	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Kein indirekter Vergleich durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Ergebnisse verfügbar sind.</p> <p>d. Effektschätzung aus indirektem Vergleich nicht dargestellt wegen nicht ausreichender Ergebnissicherheit</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sorafenib weder positive noch negative Effekte von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für die Gesamtpopulation ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab als Erstlinienbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tremelimumab + Durvalumab (Stand zum 01.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 01.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 07.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 07.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 21.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine RCT zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Best supportive Care identifiziert.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab als Erstlinienbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Tremelimumab + Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh B	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab infrage kommen.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p>			

Das Ergebnis der Bewertung gilt gleichermaßen für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
3. AstraZeneca. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA); study D419CC00002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
4. AstraZeneca. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hpatocellular Carcinoma (HIMALAYA) [online]. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005126-11.
5. AstraZeneca. Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298451>.
6. AstraZeneca AB. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA) [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22415>.
7. AstraZeneca KK. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma [online]. 2019 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2080223793>.
8. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence* 2022; 1(8): 1-12. <https://dx.doi.org/doi:10.1056/EVIDoa2100070>.
9. Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434379>.

10. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab Compared with Sorafenib in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [online]. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003691-31.
11. Casak SJ, Donoghue M, Fashoyin-Aje L et al. FDA Approval Summary; Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2021; 27(7): 1836-1841. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3407>.
12. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150; Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022; 76(4): 862-873. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
13. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20): 1894-1905. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
14. Galle PR, Finn RS, Qin S 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00151-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00151-0).
15. Li D, Toh HC, Merle P et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma; Results from Older Adults Enrolled in the IMbrave150 Randomized Clinical Trial. Liver Cancer 2022; 6(11): 558-571.
16. Qin S, Ren Z, Feng YH et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma; Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. Liver Cancer 2021; 10(4): 296-308. <https://dx.doi.org/10.1159/000513486>.
17. Salem R, Li D, Sommer N et al. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma; Results from the IMbrave150 trial. Cancer Med 2021; 10(16): 5437-5447. <https://dx.doi.org/10.1002/cam4.4090>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A20-97 [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-45_atezolizumab_addendum-zum-auftrag-a20-97_v1-0.pdf.
20. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Januar [online]. 2023 [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. AstraZeneca. Fachinformation IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Februar [online]. 2023 [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten; Stand: April 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 02.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Roche. Tecentriq 840mg/1200mg; Stand: Juli [online]. 2022 [Zugriff: 02.06.2023].
24. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 3.0 [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tremelimumab + Durvalumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI-4736) AND (tremelimumab OR CP-675) AND AREA[ConditionSearch] (HCC OR hepatocelular)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab* OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (tremelimumab* OR CP-675 OR CP675 OR (CP 675)) AND (HCC OR hepatocellular*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI 4736 OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (tremelimumab OR CP-675 OR CP675 OR CP 675) AND (HCC OR hepatocellular)

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung 1)

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

(bevacizumab OR RO-4876646) AND (atezolizumab OR RO5541267 OR RG-7446 OR MPDL-3280A) AND AREA[ConditionSearch] (HCC OR hepatocellular)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(bevacizumab* OR RO4876646 OR (RO 4876646) OR RO-4876646) AND (atezolizumab* OR MPDL3280A OR (MPDL 3280A) OR MPDL-3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR (RG 7446) OR RO5541267) AND (HCC OR hepatocellular*)
--

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

(bevacizumab OR RO4876646 OR RO 4876646 OR RO-4876646) AND (atezolizumab OR MPDL3280A OR MPDL 3280A OR MPDL-3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR RG 7446 OR RO5541267) AND (HCC OR hepatocellular)

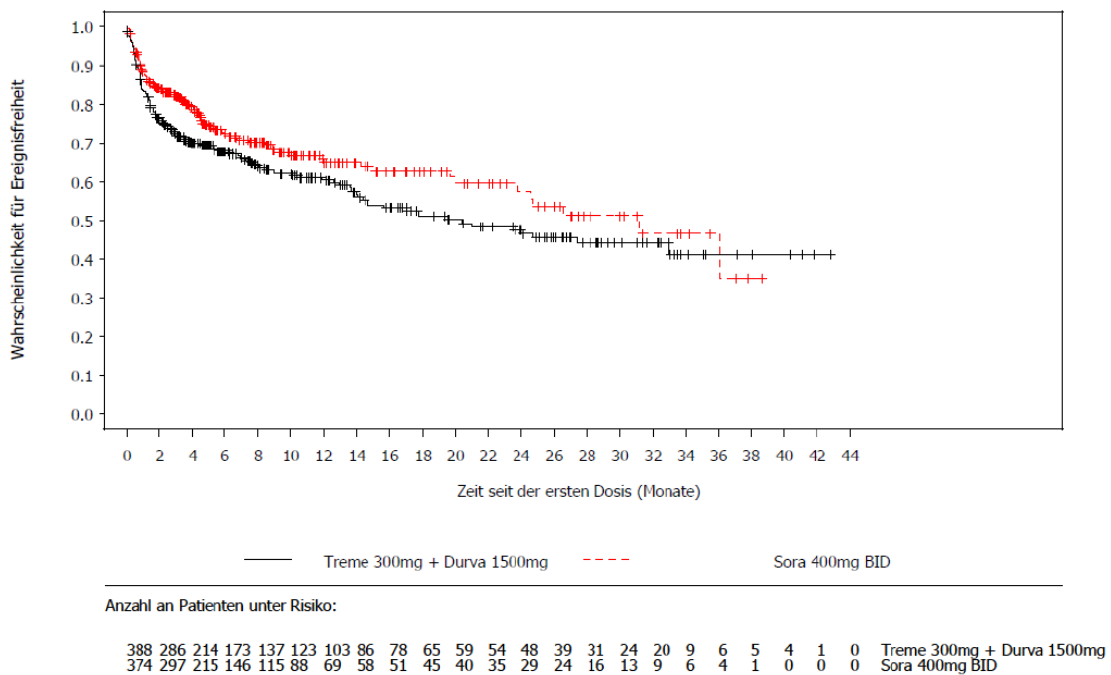


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (HIMALAYA)

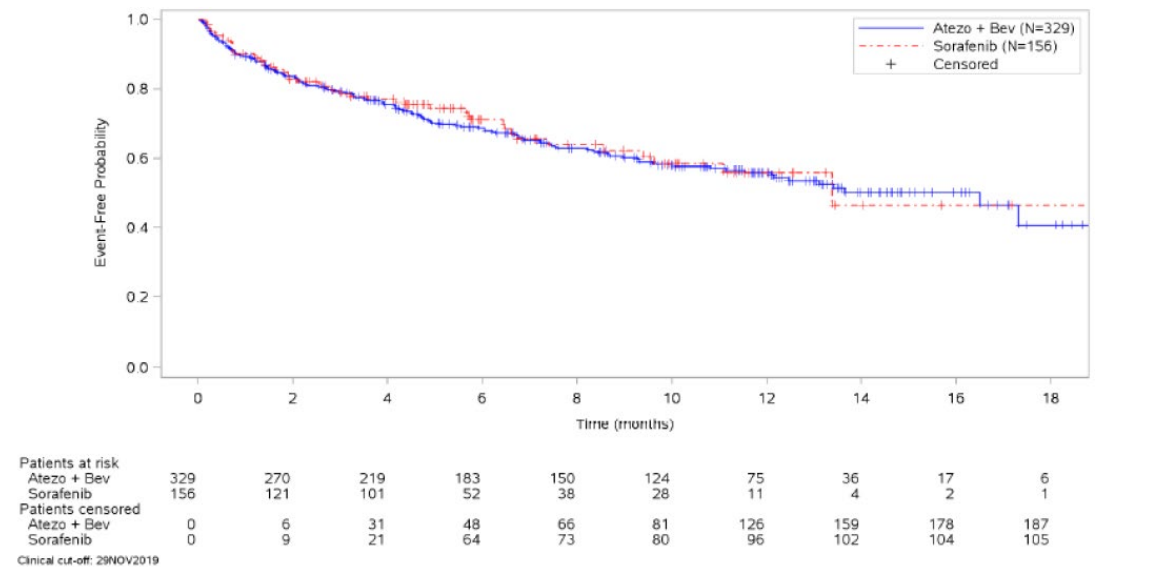


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (IMbrave150, globale Kohorte)

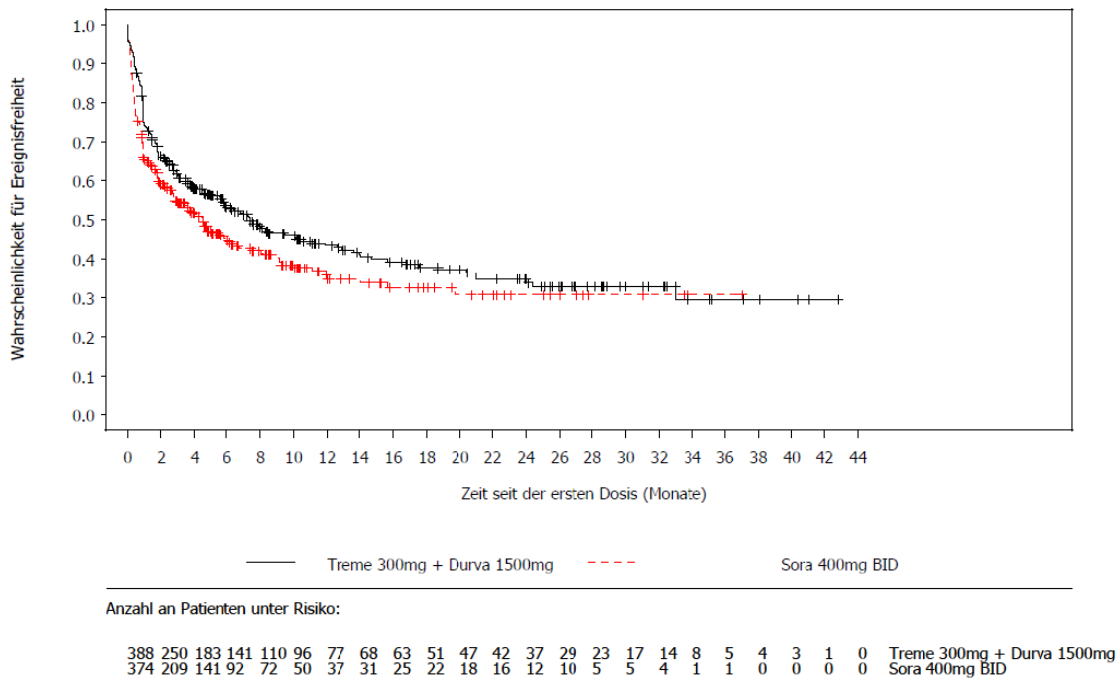


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) (HIMALAYA)

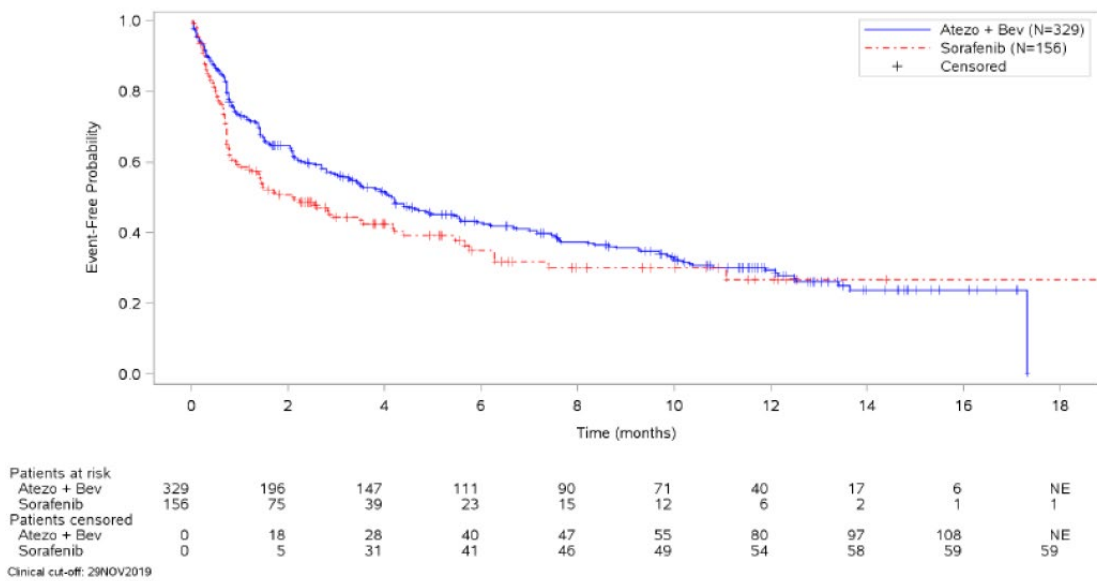


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) (IMbrave150, globale Kohorte)

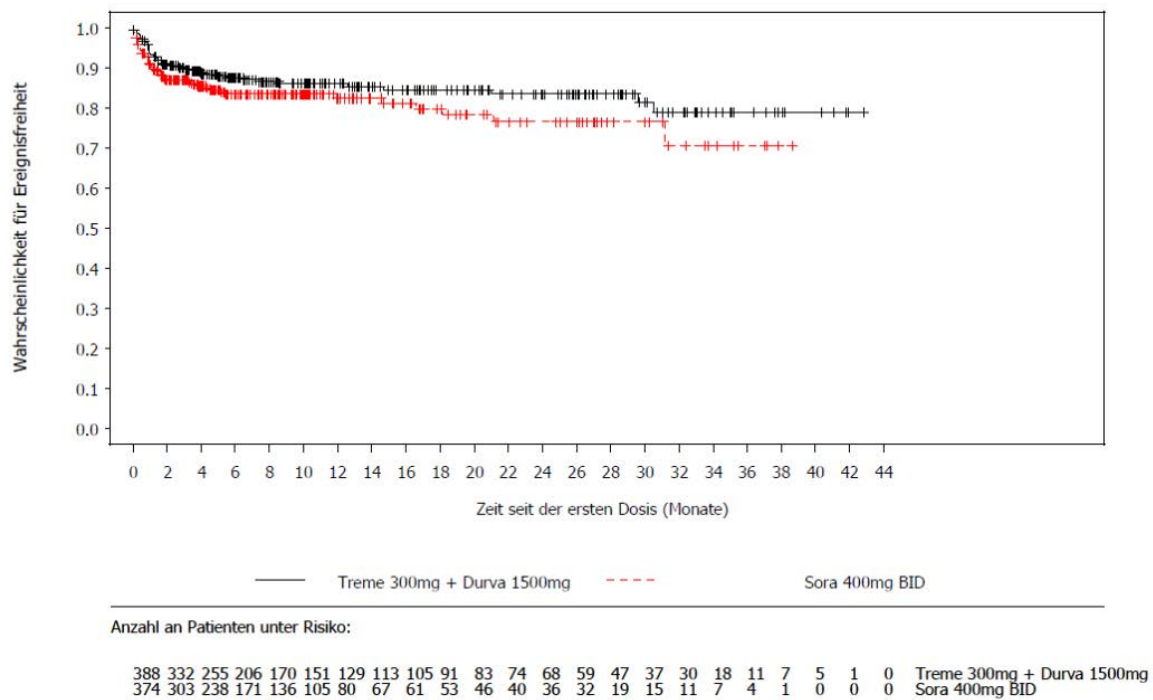


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (HIMALAYA)

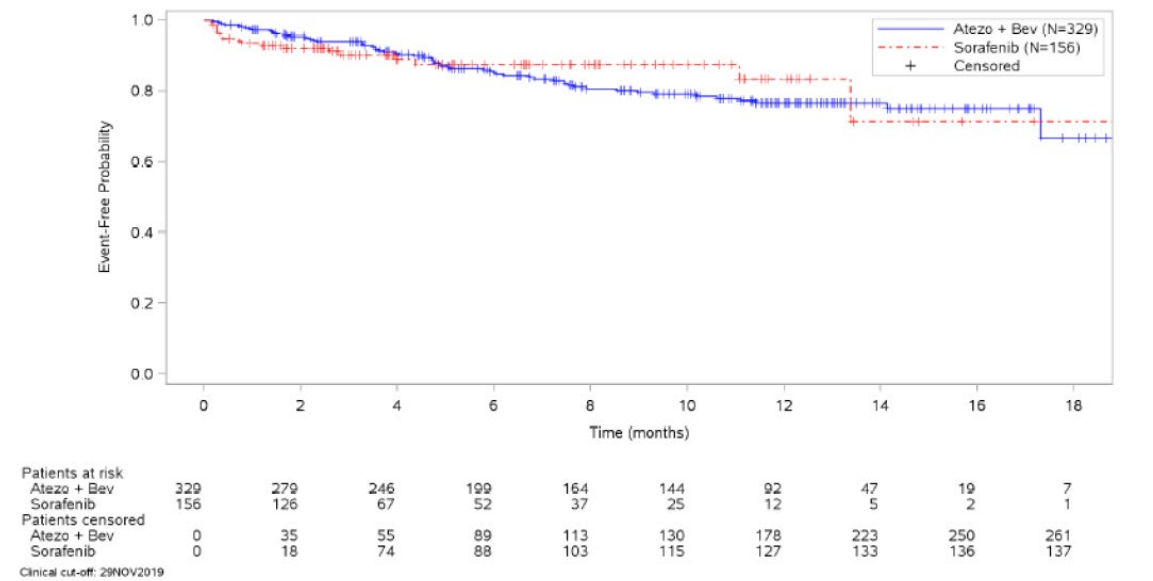


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (IMbrave150, globale Kohorte)

I Anhang C Ergänzende Darstellung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Ätiologie

Tabelle 20: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität						
Ätiologie des HCC						
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib						
HIMALAYA (Datenschnitt 27.08.2021)						
Hepatitis B	122	18,7 [12,5; 24,0] 82 (67,2)	119	12,3 [9,5; 14,7] 98 (82,4)	0,65 [0,48; 0,87]	0,004
Hepatitis C	110	15,4 [12,9; 22,3] 73 (66,4)	104	17,1 [13,9; 24,5] 64 (61,5)	1,06 [0,76; 1,49]	0,724
nicht viral	161	16,0 [11,8; 23,0] 107 (66,5)	166	13,4 [11,2; 16,5] 131 (78,9)	0,73 [0,57; 0,95]	0,017
					Interaktion:	0,084
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib						
IMbrave150 (Datenschnitt 31.08.2020)						
Hepatitis B	200	19,1 [16,3; n. b.] 100 (50,0)	91	12,7 [7,4; 16,9] 54 (59,3)	0,58 [0,42; 0,81]	0,001
Hepatitis C	72	24,6 [19,8; n. b.] 31 (43,1)	37	13,1 [7,4; 20,4] 24 (64,9)	0,43 [0,25; 0,73]	0,002
viral					0,53 [0,40; 0,71] ^a	< 0,001 ^a
nicht viral	103	17,0 [11,3; 22,8] 65 (63,1)	55	15,7 [11,4; 26,4] 32 (58,2)	1,01 [0,66; 1,54]	0,943 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,035 ^c
a. eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt						
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, nicht stratifiziert; p-Wert: Log-Rank-Test						
c. p-Wert zum Interaktionstest des pU gemäß der ursprünglichen Einteilung der Subgruppen						
HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I Anhang D Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 21: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^a					
SUEs					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	20,4 [14,1; 33,0] 157 (40,5)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	1,30 [1,02; 1,66]; 0,034 ^b
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51]; 0,570 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,18 [0,79;1,76] ^c
schwere UEs ^d					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	7,4 [5,7; 11,1] 211 (54,4)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,80 [0,66; 0,97]; 0,022 ^b
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01]; 0,065 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,00 [0,74;1,35] ^c
Abbruch wegen UEs					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. 53 (13,7)	374	n. e. 63 (16,8)	0,74 [0,51; 1,06]; 0,099 ^b
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79]; 0,815 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					0,70 [0,37;1,32] ^c

Tabelle 21: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde für die Studie HIMALAYA der Datenschnitt vom 27.08.2021 und für die Studie IMbrave150 der Datenschnitt vom 29.11.2019 herangezogen.</p> <p>b. Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, werden die Effektschätzungen lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für die Studie HIMALAYA erfolgt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für die Studie IMbrave150 werden für den Endpunkt Abbruch wegen UEs alle Ereignisse dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate UEs	378 (97,4)	357 (95,5)
Infections and infestations	127 (32,7)	83 (22,2)
Influenza	10 (2,6)	4 (1,1)
Nasopharyngitis	16 (4,1)	8 (2,1)
Pneumonia	16 (4,1)	13 (3,5)
Upper respiratory tract infection	12 (3,1)	7 (1,9)
Urinary tract infection	15 (3,9)	9 (2,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 (3,4)	9 (2,4)
Blood and lymphatic system disorders	54 (13,9)	55 (14,7)
Anaemia	36 (9,3)	33 (8,8)
Thrombocytopenia	16 (4,1)	22 (5,9)
Endocrine disorders	92 (23,7)	20 (5,3)
Hyperthyroidism	32 (8,2)	2 (0,5)
Hypothyroidism	47 (12,1)	16 (4,3)
Metabolism and nutrition disorders	145 (37,4)	123 (32,9)
Decreased appetite	66 (17,0)	67 (17,9)
Diabetes mellitus	10 (2,6)	0 (0)
Hyperglycaemia	15 (3,9)	9 (2,4)
Hyperkalaemia	20 (5,2)	13 (3,5)
Hypoalbuminaemia	14 (3,6)	12 (3,2)
Hypoglycaemia	11 (2,8)	2 (0,5)
Hypokalaemia	13 (3,4)	12 (3,2)
Hyponatraemia	21 (5,4)	15 (4,0)
Psychiatric disorders	57 (14,7)	26 (7,0)
Insomnia	40 (10,3)	16 (4,3)
Nervous system disorders	67 (17,3)	55 (14,7)
Dizziness	14 (3,6)	8 (2,1)
Headache	14 (3,6)	17 (4,5)
Eye disorders	17 (4,4)	12 (3,2)
Cardiac disorders	20 (5,2)	15 (4,0)
Vascular disorders	48 (12,4)	73 (19,5)
Hypertension	23 (5,9)	68 (18,2)
Hypotension	11 (2,8)	3 (0,8)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab	Sorafenib
	N = 388	N = 374
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	90 (23,2)	95 (25,4)
Cough	30 (7,7)	22 (5,9)
Dysphonia	3 (0,8)	26 (7,0)
Dyspnoea	24 (6,2)	18 (4,8)
Epistaxis	6 (1,5)	12 (3,2)
Oropharyngeal pain	5 (1,3)	10 (2,7)
Pneumonitis	10 (2,6)	2 (0,5)
Gastrointestinal disorders	236 (60,8)	265 (70,9)
Abdominal distension	14 (3,6)	11 (2,9)
Abdominal pain	46 (11,9)	63 (16,8)
Abdominal pain upper	30 (7,7)	20 (5,3)
Ascites	25 (6,4)	20 (5,3)
Constipation	36 (9,3)	35 (9,4)
Diarrhoea	103 (26,5)	167 (44,7)
Dry mouth	12 (3,1)	6 (1,6)
Dyspepsia	9 (2,3)	20 (5,3)
Nausea	47 (12,1)	53 (14,2)
Stomatitis	9 (2,3)	29 (7,8)
Vomiting	26 (6,7)	35 (9,4)
Hepatobiliary disorders	47 (12,1)	39 (10,4)
Hepatitis	13 (3,4)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	198 (51,0)	243 (65,0)
Alopecia	2 (0,5)	53 (14,2)
Dry skin	12 (3,1)	16 (4,3)
Erythema	9 (2,3)	14 (3,7)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	3 (0,8)	174 (46,5)
Pruritus	89 (22,9)	24 (6,4)
Rash	87 (22,4)	51 (13,6)
Rash maculo-papular	13 (3,4)	8 (2,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	105 (27,1)	84 (22,5)
Arthralgia	35 (9,0)	21 (5,6)
Back pain	28 (7,2)	13 (3,5)
Muscle spasms	3 (0,8)	15 (4,0)
Myalgia	12 (3,1)	10 (2,7)
Pain in extremity	10 (2,6)	12 (3,2)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
Renal and urinary disorders	47 (12,1)	38 (10,2)
Reproductive system and breast disorders	12 (3,1)	9 (2,4)
General disorders and administration site conditions	180 (46,4)	174 (46,5)
Asthenia	39 (10,1)	44 (11,8)
Chills	11 (2,8)	2 (0,5)
Fatigue	66 (17,0)	71 (19,0)
Mucosal inflammation	5 (1,3)	16 (4,3)
Oedema peripheral	33 (8,5)	19 (5,1)
Pyrexia	50 (12,9)	33 (8,8)
Investigations	155 (39,9)	122 (32,6)
Alanine aminotransferase increased	36 (9,3)	20 (5,3)
Amylase increased	29 (7,5)	10 (2,7)
Aspartate aminotransferase increased	48 (12,4)	24 (6,4)
Blood alkaline phosphatase increased	16 (4,1)	9 (2,4)
Blood bilirubin increased	20 (5,2)	29 (7,8)
Blood creatinine increased	14 (3,6)	5 (1,3)
Gamma-glutamyltransferase increased	18 (4,6)	19 (5,1)
Lipase increased	34 (8,8)	15 (4,0)
Platelet count decreased	10 (2,6)	13 (3,5)
Weight decreased	28 (7,2)	36 (9,6)
Injury, poisoning and procedural complications	33 (8,5)	13 (3,5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
IMbrave150		
Gesamtrate UEs	361 (98,1)	171 (98,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (24,5)	32 (18,4)
Anaemie	36 (9,8)	16 (9,2)
Leukopenie	23 (6,3)	4 (2,3)
Neutropenie	18 (4,9)	4 (2,3)
Thrombozytopenie	35 (9,5)	12 (6,9)
Herzerkrankungen	17 (4,6)	6 (3,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (2,7)	1 (0,6)
Endokrine Erkrankungen	53 (14,4)	5 (2,9)
Hyperthyroidismus	20 (5,4)	0 (0)
Hypothyreose	37 (10,1)	3 (1,7)
Augenerkrankungen	14 (3,8)	3 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	224 (60,9)	128 (73,6)
Bauch aufgetrieben	25 (6,8)	5 (2,9)
Abdominalschmerz	44 (12,0)	29 (16,7)
Schmerzen Oberbauch	18 (4,9)	8 (4,6)
Aszites	28 (7,6)	9 (5,2)
Kolitis	10 (2,7)	1 (0,6)
Obstipation	51 (13,9)	24 (13,8)
Diarrhoe	67 (18,2)	83 (47,7)
Dyspepsie	10 (2,7)	4 (2,3)
Zahnfleischbluten	11 (3,0)	1 (0,6)
Uebelkeit	49 (13,3)	25 (14,4)
Stomatitis	19 (5,2)	9 (5,2)
Erbrechen	39 (10,6)	15 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	193 (52,4)	78 (44,8)
Asthenie	28 (7,6)	21 (12,1)
Ermuedung	73 (19,8)	29 (16,7)
Unwohlsein	13 (3,5)	5 (2,9)
Oedem peripher	33 (9,0)	6 (3,4)
Schmerz	11 (3,0)	1 (0,6)
Fieber	70 (19,0)	16 (9,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	45 (12,2)	24 (13,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
Leberfunktion anomal	13 (3,5)	6 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	119 (32,3)	32 (18,4)
Nasopharyngitis	16 (4,3)	4 (2,3)
Pneumonie	11 (3,0)	1 (0,6)
Infektion der oberen Atemwege	25 (6,8)	3 (1,7)
Harnwegsinfektion	15 (4,1)	2 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (14,7)	8 (4,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	37 (10,1)	0 (0)
Untersuchungen	201 (54,6)	81 (46,6)
Alaninaminotransferase erhöht	53 (14,4)	21 (12,1)
Aspartataminotransferase erhöht	79 (21,5)	32 (18,4)
Bilirubin konjugiert erhöht	10 (2,7)	5 (2,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	33 (9,0)	11 (6,3)
Bilirubin im Blut erhöht	57 (15,5)	30 (17,2)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (3,3)	1 (0,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	10 (2,7)	9 (5,2)
Thyreotropin im Blut erhöht	12 (3,3)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (3,8)	11 (6,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (3,3)	4 (2,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	15 (4,1)	6 (3,4)
Thrombozytenzahl vermindert	45 (12,2)	20 (11,5)
Gewicht erniedrigt	44 (12,0)	17 (9,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	20 (5,4)	11 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	160 (43,5)	74 (42,5)
Appetit vermindert	66 (17,9)	39 (22,4)
Hyperglykämie	22 (6,0)	4 (2,3)
Hyperkalyämie	12 (3,3)	4 (2,3)
Hypoalbuminämie	40 (10,9)	13 (7,5)
Hypokalyämie	13 (3,5)	14 (8,0)
Hyponatriämie	23 (6,3)	11 (6,3)
Hypophosphatämie	8 (2,2)	12 (6,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	117 (31,8)	38 (21,8)
Arthralgie	37 (10,1)	8 (4,6)
Rückenschmerzen	26 (7,1)	7 (4,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	27 (7,3)	3 (1,7)
Myalgie	18 (4,9)	6 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	71 (19,3)	27 (15,5)
Schwindelgefühl	10 (2,7)	1 (0,6)
Kopfschmerzen	29 (7,9)	11 (6,3)
Psychiatrische Erkrankungen	49 (13,3)	15 (8,6)
Schlaflosigkeit	31 (8,4)	13 (7,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	118 (32,1)	25 (14,4)
Haematurie	13 (3,5)	0 (0)
Proteinurie	94 (25,5)	16 (9,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (5,2)	3 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	139 (37,8)	48 (27,6)
Husten	42 (11,4)	15 (8,6)
Dysphonie	30 (8,2)	11 (6,3)
Dyspnoe	29 (7,9)	7 (4,0)
Epistaxis	35 (9,5)	8 (4,6)
Schmerzen im Oropharynx	10 (2,7)	4 (2,3)
Rhinorrhoe	10 (2,7)	3 (1,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	138 (37,5)	119 (68,4)
Alopezie	4 (1,1)	24 (13,8)
Trockene Haut	14 (3,8)	4 (2,3)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	4 (1,1)	84 (48,3)
Pruritus	74 (20,1)	15 (8,6)
Ausschlag	48 (13,0)	30 (17,2)
Gefaesserkrankungen	130 (35,3)	43 (24,7)
Hypertonie	122 (33,2)	38 (21,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate SUEs	157 (40,5)	111 (29,7)
Infections and infestations	43 (11,1)	23 (6,1)
Metabolism and nutrition disorders	18 (4,6)	7 (1,9)
Nervous system disorders	14 (3,6)	6 (1,6)
Gastrointestinal disorders	48 (12,4)	35 (9,4)
Hepatobiliary disorders	14 (3,6)	15 (4,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (1,8)	10 (2,7)
General disorders and administration site conditions	11 (2,8)	9 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
IMbrave150		
Gesamtrate SUEs	146 (39,7)	52 (29,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (16,6)	18 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,3)	5 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (6,0)	9 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (7,1)	3 (1,7)
Untersuchungen	11 (3,0)	4 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (3,3)	4 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,7)	7 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (4,1)	7 (4,0)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	211 (54,4)	210 (56,1)
Infections and infestations	33 (8,5)	21 (5,6)
Blood and lymphatic system disorders	13 (3,4)	18 (4,8)
Anaemia	11 (2,8)	12 (3,2)
Metabolism and nutrition disorders	42 (10,8)	34 (9,1)
Hyponatraemia	16 (4,1)	11 (2,9)
Nervous system disorders	17 (4,4)	7 (1,9)
Vascular disorders	12 (3,1)	23 (6,1)
Hypertension	7 (1,8)	23 (6,1)
Gastrointestinal disorders	56 (14,4)	48 (12,8)
Abdominal pain	5 (1,3)	12 (3,2)
Diarrhoea	17 (4,4)	16 (4,3)
Hepatobiliary disorders	22 (5,7)	15 (4,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (3,9)	49 (13,1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	34 (9,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (3,4)	5 (1,3)
General disorders and administration site conditions	22 (5,7)	27 (7,2)
Asthenia	7 (1,8)	10 (2,7)
Fatigue	8 (2,1)	11 (2,9)
Investigations	69 (17,8)	53 (14,2)
Alanine aminotransferase increased	10 (2,6)	7 (1,9)
Amylase increased	14 (3,6)	4 (1,1)
Aspartate aminotransferase increased	20 (5,2)	12 (3,2)
Lipase increased	24 (6,2)	11 (2,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
IMbrave150		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	236 (64,1)	104 (59,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (5,7)	7 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (17,7)	29 (16,7)
Diarrhoe	9 (2,4)	9 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (4,9)	15 (8,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	26 (7,1)	12 (6,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (7,9)	6 (3,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (4,1)	2 (1,1)
Untersuchungen	79 (21,5)	33 (19,0)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (3,5)	4 (2,3)
Aspartataminotransferase erhöht	26 (7,1)	10 (5,7)
Bilirubin im Blut erhöht	12 (3,3)	10 (5,7)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (3,5)	2 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (9,5)	21 (12,1)
Hyponatriämie	11 (3,0)	3 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (5,4)	7 (4,0)
Proteinurie	15 (4,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (4,1)	7 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,1)	23 (13,2)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	0 (0)	15 (8,6)
Gefäßerkrankungen	61 (16,6)	21 (12,1)
Hypertonie	58 (15,8)	19 (10,9)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	53 (13,7)	63 (16,8)
Infections and infestations	3 (0,8)	7 (1,9)
Influenza	0 (0)	1 (0,3)
Liver abscess	0 (0)	2 (0,5)
Peritonitis	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonia	0 (0)	3 (0,8)
Postoperative wound infection	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Septic shock	1 (0,3)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,5)	0 (0)
Myeloproliferative neoplasm	1 (0,3)	0 (0)
Squamous cell carcinoma of head and neck	1 (0,3)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,3)	4 (1,1)
Anaemia	1 (0,3)	1 (0,3)
Haematotoxicity	0 (0)	1 (0,3)
Lymphopenia	0 (0)	1 (0,3)
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (0,3)
Metabolism and nutrition disorders	4 (1,0)	3 (0,8)
Decreased appetite	0 (0)	1 (0,3)
Dehydration	1 (0,3)	0 (0)
Hyperglycaemia	1 (0,3)	0 (0)
Hyperkalaemia	0 (0)	1 (0,3)
Hyponatraemia	0 (0)	1 (0,3)
Malnutrition	1 (0,3)	0 (0)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0,3)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (0,8)	3 (0,8)
Cerebral haematoma	0 (0)	1 (0,3)
Cerebral haemorrhage	1 (0,3)	0 (0)
Haemorrhage intracranial	1 (0,3)	0 (0)
Hepatic encephalopathy	0 (0)	1 (0,3)
Metabolic encephalopathy	0 (0)	1 (0,3)
Nervous system disorder	1 (0,3)	0 (0)
Eye disorders	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab	Sorafenib
	N = 388	N = 374
Diplopia	1 (0,3)	0 (0)
Cardiac disorders	4 (1,0)	3 (0,8)
Cardiac arrest	2 (0,5)	1 (0,3)
Myocardial infarction	1 (0,3)	2 (0,5)
Myocarditis	1 (0,3)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,3)	2 (0,5)
Haematoma	0 (0)	1 (0,3)
Hypertension	0 (0)	1 (0,3)
Internal haemorrhage	1 (0,3)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0,8)	2 (0,5)
Cough	0 (0)	1 (0,3)
Epistaxis	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonitis	2 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	12 (3,1)	13 (3,5)
Abdominal pain	0 (0)	4 (1,1)
Abdominal pain upper	0 (0)	1 (0,3)
Ascites	1 (0,3)	1 (0,3)
Colitis	2 (0,5)	0 (0)
Colitis ischaemic	0 (0)	1 (0,3)
Diarrhoea	3 (0,8)	5 (1,3)
Duodenal ulcer haemorrhage	0 (0)	1 (0,3)
Enterocolitis	1 (0,3)	0 (0)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0,3)	0 (0)
Gastric ulcer haemorrhage	1 (0,3)	0 (0)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0,3)	0 (0)
Oesophageal varices haemorrhage	1 (0,3)	1 (0,3)
Pancreatitis	0 (0)	1 (0,3)
Pancreatitis acute	1 (0,3)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	9 (2,3)	6 (1,6)
Drug-induced liver injury	0 (0)	1 (0,3)
Hepatic failure	1 (0,3)	3 (0,8)
Hepatic function abnormal	1 (0,3)	0 (0)
Hepatitis	4 (1,0)	0 (0)
Hepatorenal syndrome	0 (0)	1 (0,3)
Hyperbilirubinaemia	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab	Sorafenib
	N = 388	N = 374
Immune-mediated hepatitis	3 (0,8)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (0,8)	15 (4,0)
Dermatitis exfoliative generalised	0 (0)	1 (0,3)
Erythema multiforme	0 (0)	2 (0,5)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	6 (1,6)
Pruritus	0 (0)	2 (0,5)
Rash	2 (0,5)	2 (0,5)
Rash maculo-papular	0 (0)	2 (0,5)
Skin toxicity	0 (0)	1 (0,3)
Skin ulcer	0 (0)	1 (0,3)
Stevens-Johnson syndrome	1 (0,3)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0,8)	3 (0,8)
Arthralgia	0 (0)	1 (0,3)
Myositis	1 (0,3)	0 (0)
Osteitis	0 (0)	1 (0,3)
Pain in extremity	0 (0)	1 (0,3)
Polymyalgia rheumatica	1 (0,3)	0 (0)
Polymyositis	1 (0,3)	0 (0)
Renal and urinary disorders	4 (1,0)	3 (0,8)
Acute kidney injury	1 (0,3)	1 (0,3)
Autoimmune nephritis	1 (0,3)	0 (0)
Haematuria	0 (0)	1 (0,3)
Immune-mediated nephritis	1 (0,3)	0 (0)
Proteinuria	0 (0)	1 (0,3)
Renal failure	1 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,3)	7 (1,9)
Asthenia	0 (0)	1 (0,3)
Death	1 (0,3)	2 (0,5)
Face oedema	0 (0)	1 (0,3)
Fatigue	0 (0)	3 (0,8)
Investigations	7 (1,8)	3 (0,8)
Alanine aminotransferase increased	3 (0,8)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1,0)	1 (0,3)
Blood bilirubin increased	0 (0)	2 (0,5)
Blood creatinine increased	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
SOC^a		
PT^a		
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1 (0,3)	0 (0)
Transaminases increased	1 (0,3)	0 (0)

a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
IMbrave150		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	62 (16,8)	19 (10,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (6,3)	2 (1,1)
Aszites	2 (0,5)	0 (0)
Kolitis	2 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinalblutung	3 (0,8)	0 (0)
Oesophagusblutung	2 (0,5)	0 (0)
Oesophagusvarizen mit Blutung	4 (1,1)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	3 (0,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	2 (1,1)
Autoimmune Hepatitis	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,8)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,8)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (0,8)	0 (0)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
Untersuchungen	7 (1,9)	2 (1,1)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,8)	1 (0,6)
Transaminasen erhöht	2 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	3 (1,7)
Hirnblutung	0 (0)	2 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,6)	1 (0,6)
Proteinurie	4 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	4 (2,3)
Gefaesserkrankungen	5 (1,4)	0 (0)
Varizenblutung	2 (0,5)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

IMFINZI® 1.500 mg wird in Kombination mit 300 mg Tremelimumab als Einzeldosis in Zyklus 1/Tag 1 angewendet, gefolgt von IMFINZI® 1.500 mg als Monotherapie alle 4 Wochen.

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

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten.

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformationen [1,2]. Diesen zufolge sind Tremelimumab + Durvalumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC angezeigt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B (Fragestellung 2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab infrage kommen.

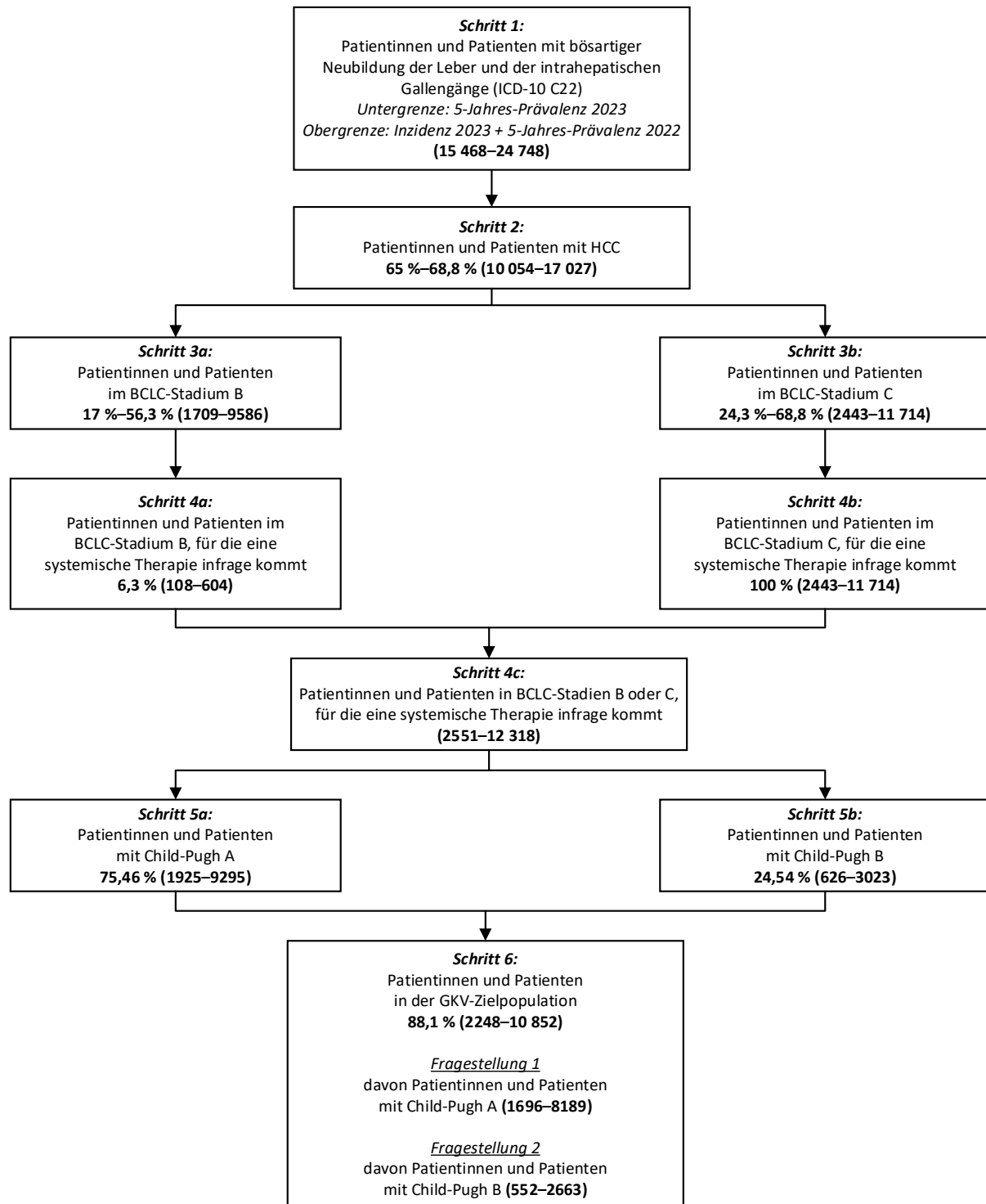
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Obwohl inzwischen verschiedene Wirkstoffe für die Erstlinientherapie verfügbar sind, ist die Prognose bei Vorliegen eines HCC dem pU zufolge nach wie vor ungünstig. Er beschreibt den dringenden Bedarf nach zusätzlichen therapeutischen Optionen, die ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweisen sowie die Lebensqualität und die Leberfunktion erhalten, um mehr Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ein längeres Gesamtüberleben zu ermöglichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom;
ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
(Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,
10. Revision)

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit bösartiger Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

Zunächst ermittelt der pU die Inzidenz des Jahres 2023 sowie die 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2022 und 2023 mit Bezug auf bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) anhand von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Dazu zieht er die jeweiligen geschlechtsspezifischen rohen Raten pro 100 000 Personen aus den Jahren 2015 bis 2019 [3] heran und ermittelt auf deren Grundlage lineare Regressionsgleichungen. Mithilfe dieser Gleichungen berechnet der pU entsprechende rohe Raten für die Jahre 2022 bzw. 2023 und überträgt sie auf die geschätzten Bevölkerungszahlen gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2 „Auswirkungen einer sinkenden Geburtenhäufigkeit“) [4]. Auf diese Weise schätzt der pU eine Inzidenz von 9448 Fällen im Jahr 2023 und eine 5-Jahres-Prävalenz von 15 300 Fällen im Jahr 2022 und von 15 468 Fällen im Jahr 2023.

Für seine weiteren Berechnungen setzt der pU

- als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2023 und
- als Obergrenze die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2022 und der Inzidenz des Jahres 2023 an.

Dem pU zufolge ergibt sich somit als Ausgangsbasis der Berechnung eine Spanne von 15 468 bis 24 748 Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HCC

Anschließend zieht der pU Anteile für das HCC an allen Neuerkrankungen des im vorherigen Schritt herangezogenen ICD-10-Kodes (C22) heran. Er stützt sich dabei auf Daten des RKI für die Diagnosejahre 2017 und 2018 (Anteil in Höhe von 65 %) [5] und Daten des Krebsregisters Hessen für das Diagnosejahr 2016 (Anteil in Höhe von 68,8 %) [6].

Die ermittelte Anteilsspanne überträgt der pU auf die Anzahlen aus Schritt 1. Auf diese Weise ergibt sich eine Spanne von 10 054 bis 17 027 Patientinnen und Patienten mit HCC.

Schritte 3a und b: Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B bzw. C

Als nächstes grenzt der pU die Patientinnen und Patienten mit HCC auf diejenigen ein, die sich im BCLC-Stadium B (Schritt 3a) bzw. im BCLC-Stadium C (Schritt 3b) befinden. Dazu zieht der pU 5 Studien heran – allesamt retrospektive Analysen auf Basis von Daten von Patientinnen und Patienten mit HCC aus Deutschland [7-9] bzw. Deutschland und Österreich [10,11], die sich auf verschiedene Zeiträume zwischen 1998 und 2021 beziehen. Während in den 3

Analysen aus Deutschland Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die jeweils in einer bestimmten Universitätsklinik behandelt wurden [7-9], umfassen die Analysen aus Deutschland und Österreich Patientinnen und Patienten aus 4 Krankenhäusern [10] bzw. 14 Zentren [11], die eine Erstlinienbehandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab [10] bzw. Lenvatinib [11] erhalten haben. Die vom pU zur Anteilsberechnung herangezogenen Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Diagnose [7-9] oder des Studienbeginns [10,11].

Für die beiden relevanten BCLC-Stadien B und C bildet der pU Anteilsspannen aus den herangezogenen Studien. Er veranschlagt Anteilswerte in Höhe von

- 17 % [7] bis 56,3 % [8] für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B und in Höhe von
- 24,3 % [8] bis 68,8 % [11] für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C.

Diese Anteilswerte überträgt der pU jeweils auf die Anzahlen aus Schritt 2. Aus diesem Vorgehen resultieren

- 1709 bis 9586 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B (Schritt 3a) und
- 2443 bis 11 714 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C (Schritt 3b).

Schritte 4a, b und c: Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Im Anschluss daran bestimmt der pU jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Dafür setzt der pU unterschiedliche Anteilswerte mit Bezug auf die BCLC-Stadien B und C an.

Schritt 4a: Anteil und daraus resultierende Anzahl im BCLC-Stadium B

Der pU beschreibt, dass im BCLC-Stadium B das individuelle Profil der Patientinnen und Patienten entscheidend für die Auswahl der Therapie ist. Da für das vorliegende Anwendungsgebiet eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B (insbesondere TACE oder TAE) nicht (mehr) in Betracht kommt (siehe Abschnitt II 1.1), beschränkt sich der pU innerhalb des BCLC-Stadiums B auf die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B8. Diese Einschränkung resultiert laut pU zum einen daraus, dass eine TACE bei Patientinnen und Patienten mit multinodulärem oder großem HCC indiziert ist, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen sowie nach Ausschluss von Kontraindikationen [12]. Kontraindikationen seien u. a. eine hohe Tumorlast und zeitgleich eine reduzierte Leberfunktion (Child-Pugh B > 7). Zum anderen geht der pU davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh ab Klasse B9 keine systemische Therapie mehr infrage kommt.

Um zu bestimmen, welchen Anteil die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B8 ausmachen, verweist der pU auf die Publikation Marrero et al. (2016) zur internationalen prospektiven Registerstudie GIDEON [13], in der im Zeitraum zwischen 2009 und 2012 die Sicherheit von Sorafenib und die Behandlungspraxis im Anwendungsgebiet HCC für 2418 Patientinnen und Patienten untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit HCC und einer Lebenserwartung von mehr als 8 Wochen, die gemäß ärztlicher Entscheidung eine Behandlung mit Sorafenib erhalten sollten. Der pU greift auf die Basischarakteristika der Untersuchung zurück. Von den 571 Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium B wiesen 36 (6,3 %) einen Child-Pugh B8 auf.

Diesen Anteil multipliziert der pU mit der Anzahl aus Schritt 3a und ermittelt so eine Spanne von 108 bis 604 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B8.

Schritt 4b: Anteil und daraus resultierende Anzahl im BCLC-Stadium C

Für die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C (Schritt 3b) nimmt der pU mit Verweis auf die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [12] an, dass für sie vollumfänglich eine systemische Therapie infrage kommt (100 % = 2443 bis 11 714 Patientinnen und Patienten).

Schritt 4c: Summe aus den Schritten 4a und 4b

Als nächstes summiert der pU die Patientenzahlen aus den Schritten 4a und 4b. Somit ergeben sich 2551 bis 12 318 Patientinnen und Patienten in den BCLC-Stadien B oder C, für die – dem Vorgehen des pU zufolge – eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritte 5a und b: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A bzw. B

Im nächsten Schritt unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4c nach ihrem Child-Pugh-Score, um nach den beiden Fragestellungen differenzierte Anzahlen zu ermitteln. Dafür zieht er erneut die Daten zum BCLC-Stadium und Child-Pugh-Score aus der Registerstudie GIDEON heran [13], die bereits in Schritt 4a zur Anwendung kamen. Unter Einbezug von 2066 Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium B oder C und Child-Pugh A, B7, B8 oder B9 ermittelt der pU einen Anteil von 75,46 % mit Child-Pugh A und von 24,54 % mit Child-Pugh B.

Aus der Multiplikation dieser Anteilswerte mit der Patientenzahl aus Schritt 4c resultieren Anzahlen von 1925 bis 9295 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A und von 626 bis 3023 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Abschließend veranschlagt der pU einen GKV-Anteil in Höhe von 88,1 % [14,15].

Demnach umfasst die GKV-Zielpopulation, der Berechnung des pU zufolge, eine Spanne von 2248 bis 10 852 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen und unter denen sich wiederum

- 1696 bis 8189 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A (Fragestellung 1) und
- 552 bis 2663 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2) befinden.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Das Vorgehen des pU weist jedoch methodische Schwächen auf. Insgesamt stellen die von ihm berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung dar.

Im Folgenden werden zunächst die wesentlichen Gründe für diese Bewertung dargelegt. Anschließend erfolgt eine Einordnung der Angaben des pU im Vergleich zu den Angaben aus früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet.

Zur Ausgangsbasis der Berechnung (Schritt 1) in Verbindung mit den anschließend darauf übertragenen Anteilswerten (Schritte 2 bis 5)

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU die von ihm geschätzte 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2023 (Untergrenze) bzw. die Summe aus der geschätzten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2022 und der geschätzten Inzidenz des Jahres 2023 (Obergrenze).

Die 5-Jahres-Prävalenz beschreibt die Anzahl der zum 31.12. eines Jahres lebenden Personen, bei denen innerhalb der vorangegangenen 5 Jahre die betrachtete Erkrankung diagnostiziert wurde [5]. Mit der Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis bezieht der pU in seiner Berechnung auch Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren mit Diagnose im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium des Vorjahres ein, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und somit nicht für die Zielpopulation infrage kommen. Dies wird im weiteren Verlauf der Berechnung der Zielpopulation bei der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit Stadium B oder C nicht berücksichtigt. Daraus resultiert eine Überschätzung.

Auf der anderen Seite könnten durch den vom pU zugrunde gelegten 5-Jahres-Zeitraum auch Patientinnen und Patienten aus davorliegenden Jahren vernachlässigt werden, die im Betrachtungsjahr in ein Stadium progredieren, in dem sie erstmalig für eine systemische Therapie infrage kommen. Vor dem Hintergrund jedoch, dass sich bei Diagnose bereits ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C oder in einem weiter fortgeschrittenen Stadium befindet (ca. 32 % bis 63 % gemäß 3 vom pU vorgelegten Publikationen [7-9]) und für sie somit unmittelbar eine systemische Therapie infrage kommt oder bereits nicht mehr infrage kommt [16], werden diese bereits zu einem großen Teil über die Inzidenz als Ausgangsbasis erfasst.

Die Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz in Schritt 1 der Berechnung führt außerdem zu Unsicherheit, weil sich die in den folgenden Schritten herangezogenen Anteilswerte auf den Zeitpunkt der Diagnose oder des Studienbeginns beziehen und sie damit nicht unmittelbar auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragbar sind. Es ist zum Beispiel angesichts der besseren Prognose in den früheren Erkrankungsstadien [16] fraglich, ob die Verteilung der BCLC-Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose annähernd der Verteilung unter den von der 5-Jahres-Prävalenz umfassten Patientinnen und Patienten entspricht.

Zusätzlich ist anzumerken, dass die vom pU ermittelten rohen Raten der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz auf Basis der von ihm vorgelegten Regressionsgleichungen rechnerisch nicht exakt reproduzierbar sind. Die von ihm für die Inzidenz des Jahres 2023 ermittelte Fallzahl (9448 Fälle) liegt unterhalb der Prognose des RKI für das Jahr 2022 (10 500 Fälle) [5]. Die vom pU geschätzte 5-Jahres-Prävalenz (Jahr 2023: 15 468 Fälle, Jahr 2022: 15 300 Fälle) liegt hingegen deutlich höher als die aktuellste Angabe laut der Daten des RKI (Jahr 2019: 13 598 Fälle; Datenstand: 13.09.2022) [17]. Eigenen Regressionsberechnungen zufolge, auf Basis des vom pU beschriebenen Vorgehens, ergibt sich eine geringere Fallzahl der 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2022 bzw. 2023 als vom pU ausgewiesen.

Zu den Schritten 3a und b: Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B bzw. C

Im Rahmen seiner Ermittlung der BCLC-Stadienanteile zieht der pU unter anderem 2 Studien aus Deutschland und Österreich heran, die sich auf Patientinnen und Patienten beziehen, die eine Erstlinientherapie mit Lenvatinib [11] bzw. Atezolizumab + Bevacizumab [10] erhalten haben. Da es sich bei den selektierten Studienpopulationen folglich um Patientinnen und Patienten handelt, bei denen bereits eine Entscheidung für eine systemische Therapie getroffen wurde, ist davon auszugehen, dass in diesen Studien der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium C höher liegt als in der eingangs ermittelten 5-Jahres-Prävalenz, auf die der Anteil übertragen wird. Demnach stellt die vom pU angenommene Obergrenze des BCLC-Stadiums C (68,8 %), die auf eine der beiden beschriebenen Studien zurückgeht [11], wahrscheinlich eine Überschätzung dar. In 2 früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet [18-20] wurde jeweils mit Verweis auf eine der vom pU ebenfalls vorgelegten Studien [9] von einer Obergrenze von ca. 46 % mit Bezug auf Neuerkrankungen ausgegangen.

Zu Schritt 4a: Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU trifft die Annahme, dass innerhalb des BCLC-Stadiums B nur bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B8 eine systemische Therapie infrage kommt. Dafür verweist er auf eine reduzierte Leberfunktion (Child-Pugh B>7) als Kontraindikation für eine TACE. In der S3-Leitlinie werden noch eine Reihe weiterer Kontraindikationen für eine TACE genannt (z. B. fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit tumorbedingten Symptomen und Reduktion des

Allgemeinzustandes [Eastern Cooperative Oncology Group Status ≥ 2] oder gesicherte prognoserelevante extrahepatische Metastasierung) [12]. Aus diesem Grund ist der vom pU ausgewiesene Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt (6,3 %) [13], wahrscheinlich unterschätzt.

Es ist zudem zu beachten, dass der Anteil aus der Registerstudie GIDEON [13] nur eingeschränkt auf die Population aus Schritt 3a übertragbar ist, weil in der Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine Behandlung mit Sorafenib erhalten sollten.

Zu den Schritten 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A bzw. B

Ferner ist als Unsicherheitsfaktor darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung der Patientengruppen in den jeweiligen Fragestellungen ausschließlich eine Unterteilung nach Child-Pugh A und B vornimmt. Die Gruppe nach der hier betrachteten Fragestellung 1 umfasst auch Patientinnen und Patienten, die keine Leberzirrhose aufweisen. Der pU impliziert mit seinem Vorgehen, dass Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose ebenfalls im Stadium Child-Pugh A enthalten sind.

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Für einen Abgleich mit den vom pU berechneten Patientenzahlen stehen die beiden früheren Verfahren zu den Wirkstoffen Atezolizumab (in Kombination mit Bevacizumab) [19] und Lenvatinib [18] im gleichen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Da die zuletzt beschlossene Spanne der Patientenzahl sich aus dem Verfahren zu Atezolizumab ergeben hat, wird dieses primär für die Einordnung herangezogen.

Die vom pU berechneten Anzahlen (siehe Tabelle 1) liegen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Populationen nach Fragestellungen höher als die Angaben aus dem Verfahren zu Atezolizumab. Darin ergaben sich im Beschluss des G-BA [21,22] auf Grundlage der Angaben aus dem Dossier [19,23] und einer angepassten Berechnung aus dem zugehörigen Stellungnahmeverfahren (siehe Stellungnahme von Roche [20]) Anzahlen von

- ca. 1710 bis 4970 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Therapie erhalten haben, davon
 - ca. 1300 bis 3770 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose und
 - ca. 410 bis 1200 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B.

Die Berechnungen aus den beiden Verfahren unterscheiden sich deutlich in ihrer Vorgehensweise. Während im vorliegenden Dossier sowohl die Unter- als auch die

Obergrenze unter Einbezug der 5-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis ermittelt wird, basierte die Berechnung im früheren Verfahren auf der Inzidenz unter zusätzlicher Berücksichtigung einer möglichen Progression in das BCLC-Stadium B oder C im Betrachtungsjahr.

Die höheren Anzahlen im vorliegenden Dossier gehen im Wesentlichen auf diese deutlich höhere Ausgangsbasis der Berechnung zurück. Zusätzlich wird in der aktuellen Berechnung eine höhere Obergrenze für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium C angenommen (68,8 % vs. 46 % im Verfahren zu Atezolizumab, siehe Bewertung zu den Schritten 3a und b).

Vor dem Hintergrund der Überschätzungen der Ausgangsbasis und der Obergrenze des Anteils im BCLC-Stadium C im aktuellen Dossier sowie der Unsicherheit, die aus den auf die 5-Jahres-Prävalenz übertragenen Anteilswerten resultiert (siehe Bewertung zur Ausgangsbasis der Berechnung), stellen die Angaben aus dem Verfahren zu Atezolizumab trotz vorliegender Unsicherheiten [19] eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar als die Angaben des pU.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1 der Berechnung der Patientenzahl (siehe Abschnitt II 1.3.1) berechnet der pU die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz für bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) für die Jahre 2024 bis 2028. Auf Grundlage seiner Extrapolation geht der pU davon aus, dass die Inzidenz (Summe aus Frauen und Männern) über die nächsten Jahre geringfügig abnimmt, während die entsprechende 5-Jahres-Prävalenz geringfügig ansteigt (siehe dazu auch die Bewertung zur Ausgangsbasis der Berechnung in Abschnitt II 1.3.2).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tremelimumab + Durvalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) ^b , davon:	2248–10 852	Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind überschätzt, insbesondere aufgrund einer zu hoch angenommenen Ausgangsbasis der Berechnung unter Miteinbezug der 5-Jahres-Prävalenz sowie einer zu hoch angesetzten Obergrenze des Anteils mit BCLC-Stadium C.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1), davon 	1696–8189	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2) 	552–2663	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab infrage kommen.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1):
 - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B (Fragestellung 2):
 - Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Für BSC gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,2,24]. Weil darin keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Tremelimumab + Durvalumab macht der pU Angaben für das 1. Behandlungsjahr und differenziert dabei nach einer Kombinationsphase, in der eine Gabe beider Wirkstoffe in Zyklus 1 stattfindet (1 Behandlungstag je Wirkstoff), und einer anschließenden Monotherapiephase, in der ausschließlich eine Gabe von Durvalumab erfolgt (12 Behandlungstage).

Für Atezolizumab + Bevacizumab geht der pU jeweils von einer Gabe alle 3 Wochen aus. Atezolizumab könnte der Fachinformation [24] zufolge alternativ alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen verabreicht werden.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,2,24].

Der pU legt für Tremelimumab + Durvalumab die empfohlenen Dosierungen (Tremelimumab: 300 mg, Durvalumab: 1500 mg) [1,2] für Erwachsene mit einem durchschnittlichen

Körpergewicht (77,7 kg, siehe aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25]) zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Für Atezolizumab geht der pU von einer Gabe von 1200 mg alle 3 Wochen aus. Gemäß der Fachinformation [24] könnte Atezolizumab auch in einer geringeren Dosis alle 2 Wochen (840 mg) oder in einer höheren Dosis alle 4 Wochen (1680 mg) verabreicht werden.

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich in der Kombination mit Atezolizumab nach dem Körpergewicht (15 mg/kg) [24]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den zuvor erwähnten Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 zugrunde (77,7 kg) [25].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als Datum für die Abfrage in der Lauer-Taxe gibt der pU den 16.12.2022 an. Zu diesem Zeitpunkt war der 15.12.2022 der aktuellste Stand der Lauer-Taxe. Tremelimumab ist jedoch erst seit dem 01.04.2023 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten von Tremelimumab und Durvalumab geben korrekt diesen Stand wieder.

Für Bevacizumab entsprechen die Angaben des pU zu den Kosten ebenfalls dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023. Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab (1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche) entsprechen jedoch weder dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023 noch dem vom 15.12.2022. Ausgehend vom Stand am 01.04.2023 ergeben sich höhere Kosten (3900,21 €) als vom pU angesetzt (3748,83 €).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt zunächst Kosten für die Infusionstherapie im Rahmen der Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab. Diese Angaben sind, abgesehen von dem 1-mal zu häufig angesetzten Kode 02101 (Infusion, Dauer mind. 60 Minuten) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM), für das 1. Behandlungsjahr nachvollziehbar.

Mit Bezug zur initialen Infusion von Atezolizumab + Bevacizumab veranschlagt der pU außerdem eine praxisklinische Betreuung über mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510). Diese darf aufgrund eines Abrechnungsausschlusses nicht in derselben Sitzung abgerechnet werden wie der vom pU ebenfalls angesetzte Kode 02101.

Ferner setzt der pU Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400) an, weil gemäß der Fachinformation von Atezolizumab [24] vor Beginn der Behandlung ein

Screening auf Ösophagusvarizen durchgeführt werden sollte. Diese Leistung fällt nur 1-malig zu Behandlungsbeginn an und ist demnach in Folgejahren nicht zu berücksichtigen.

Es könnten für Tremelimumab + Durvalumab sowie für Atezolizumab + Bevacizumab, den Fachinformationen zufolge [1,2,24,26], zusätzlich zu den Angaben des pU Kosten für verschiedene Kontrolluntersuchungen angesetzt werden.

Der pU setzt außerdem für Tremelimumab + Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [27,28].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tremelimumab + Durvalumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 102 708,32 €. Für Atezolizumab + Bevacizumab berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 142 525,56 €. Die Jahrestherapiekosten bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Bewertung zu Tremelimumab + Durvalumab bezieht sich auf das 1. Behandlungsjahr.

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten von Tremelimumab + Durvalumab ist für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die von ihm berechneten Arzneimittelkosten für Bevacizumab sind ebenfalls plausibel. Die entsprechende Angabe zu Atezolizumab ist hingegen aufgrund zu niedrig angesetzter Kosten pro Packung unterschätzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass im Fall des alternativen Behandlungsmodus von Atezolizumab (Gabe alle 2 Wochen oder 4 Wochen, siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2) etwas höhere Kosten anfallen als im Fall der vom pU gewählten Anwendungsweise (Gabe alle 3 Wochen).

Bei Tremelimumab + Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (Kontrolluntersuchungen). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tremelimumab + Durvalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) ^b	101 042,88 ^c	265,44 ^c	1400 ^c	102 708,32	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Tremelimumab + Durvalumab sind für das 1. Jahr der Behandlung plausibel. Die Arzneimittelkosten von Bevacizumab sind ebenfalls plausibel. Die entsprechende Angabe zu Atezolizumab ist hingegen unterschätzt. Bei Tremelimumab + Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (Kontrolluntersuchungen). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Kombinationsphase		5876,40 + 24 649,68	18,96	200	30 745,04	
Monotherapiephase (Durvalumab)		70 516,80	246,48	1200	71 963,28	
Atezolizumab + Bevacizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ^b (Fragestellung 1)	65 229,64 + 73 334,21	481,71	3480	142 525,56	
BSC ^d	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B ^b (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab infrage kommen.</p> <p>c. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU</p> <p>d. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU adressiert verschiedene Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Tremelimumab + Durvalumab haben können. Er äußert sich zu den Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen [1,2], zu Behandlungsabbrüchen auf Grundlage der HIMALAYA-Studie sowie zu Patientenpräferenzen. Dem pU zufolge ist eine Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils aber derzeit nicht möglich. Er geht davon aus, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten ambulant versorgt werden kann.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Januar. 2023.
2. AstraZeneca. Fachinformation IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Februar. 2023.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Leberkarzinom ICD-10 C22.0; Stand: September [online]. 2022 [Zugriff: 21.12.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12421-0002; Vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2022 [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabelle_aufbau&levelid=1674119348313&acceptscookies=false#astructure.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
6. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020; Inzidenz und Mortalität 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
7. Heinrich S, Sprinzl M, Schmidtman I 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): 444-452. <https://dx.doi.org/10.1177/2050640620904524>.
8. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T 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): 1730-1738. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.13761>.

9. Weinmann A, Koch S, Niederle IM 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): 279-289.
<https://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a8a793>.
10. Himmelsbach V, Pinter M, Scheiner B 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).
<https://dx.doi.org/10.3390/cancers14071722>.
11. Welland S, Leyh C, Finkelmeier F et al. Real-World Data for Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma (ELEVATOR); A Retrospective Multicenter Study. *Liver Cancer* 2022; 11(3): 219-232. <https://dx.doi.org/10.1159/000521746>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Leitlinie (Langversion); Version 3.0 - Juli. 2022.
13. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups; The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1140-1147.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.020>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 21.12.2022]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
16. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation; The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76(3): 681-693.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-57_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9373/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_ZD.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4840/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_BAnz.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf.
23. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#dossier>.
24. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840mg/1200mg; Stand: Juli. 2022.
25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
26. Samsung Bioepis. Fachinformation Aybintio; Stand: Juli. 2022.
27. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand 1. März 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.