

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Durvalumab (IMFINZI®)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 3 A**

*Durvalumab Monotherapie zur Erstlinienbehandlung  
des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren  
hepatozellulären Karzinoms (HCC)*

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

Stand: 13.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	107

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Lebertumore (ICD-10 C22) in Deutschland.....	26
Tabelle 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) für das Jahr 2019 in Deutschland .....	28
Tabelle 3-3: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) für das Jahr 2019 in Deutschland.....	29
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2010-2019 .....	29
Tabelle 3-5: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) der Jahre 2024-2029 in Deutschland .....	31
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patient:innen.....	39
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-14: Infusionszeitpunkte und -dauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über 52 Wochen.....	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gemäß Fachinformation (Zusammenfassung der Anzahl an Infusionen entsprechend den jeweiligen EBM-Ziffern).....	64
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	65
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	66
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	69
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis von IMFINZI® .....	74

Tabelle 3-20: Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab .....	75
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI® .....	87
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab.....	90
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	106

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge), Deutschland 2017-2018 je 100.000.....	14
Abbildung 2: Modifizierte BCLC-Klassifikation und Therapieempfehlungen .....	19
Abbildung 3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
AFP	$\alpha$ -Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin
ALT	Alaninaminotransferase
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
ASH	Alkoholische Steatohepatitis ( <i>Alcoholic Steatohepatitis</i> )
AST	Aspartataminotransferase
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BLV	Ausgangswert ( <i>Baseline Value</i> )
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CEUS	Kontrastmittelverstärkte Sonografie ( <i>Contrast Enhanced Ultrasound</i> )
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ES-SCLC	<i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom ( <i>Hepatocellular Carcinoma</i> )
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IgG1	Immunglobulin G1
IO	Immunonkologisch
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LLN	Unterer Normwert ( <i>Lower Limit of Normal</i> )
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>Marketing Authorisation Holder</i> )
MASH	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis</i>
MASLD	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
nAb	Neutralisierende Antikörper
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung ( <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> )
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis ( <i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i> )
NCI	<i>National Cancer Institut</i>
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung ( <i>Prophylactic Cranial Irradiation</i> )
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PK	Pharmakokinetisch
PS	<i>Performance Status</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SLD	<i>Steatotic Liver Disease</i>
STRIDE	<i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i>
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen ( <i>Tumor-Node-Metastasis</i> )
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
ULN	Oberer Normwert ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
US	<i>United States</i>
u. a.	Unter anderem
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Durvalumab (IMFINZI®) als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1].

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

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* A oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab,
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* B, Erstlinientherapie: *Best-Supportive-Care* [2].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-413) bestätigte der G-BA, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab Monotherapie identisch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab ist [3].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* A oder keiner Leberzirrhose, Erstlinientherapie: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab,
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit *Child-Pugh* B, Erstlinientherapie: *Best-Supportive-Care* [2, 4-6].

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf der Fachinformation von Durvalumab, der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie der Beschlussfassung zum Verfahren zu Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab im identischen Anwendungsgebiet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6203/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Durvalumab\\_D-922.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6203/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-922.pdf). [Zugriff am: 16.10.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-413 Durvalumab/Tremelimumab zur Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres (Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9826/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Durvalumab\\_D-922\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9826/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-922_TrG.pdf). [Zugriff am: 16.10.2023]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tremelimumab (Hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Durvalumab). 2023.

Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6204/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Tremelimumab\\_D-924.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6204/2023-10-05_AM-RL-XII_Tremelimumab_D-924.pdf). [Zugriff am: 16.10.2023]

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tremelimumab (Hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Durvalumab). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9827/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Tremelimumab\\_D-924\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9827/2023-10-05_AM-RL-XII_Tremelimumab_D-924_TrG.pdf). [Zugriff am: 30.10.2023]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Definition und Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms

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

In Deutschland werden derzeit rund 9.500 neu diagnostizierte Lebertumore bei fast 8.000 Todesfällen pro Jahr registriert<sup>1</sup>. Gemäß Robert Koch-Institut (RKI) sind von den 9.500 Neuerkrankungen pro Jahr ca. 65% dem HCC zuzuordnen (Cholangiokarzinome: 26%). Das Leberzellkarzinom ist insgesamt zwar relativ selten, gehört aber aufgrund der schlechten Prognose zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Die absoluten Sterberaten bei Lebertumoren liegen bei 15% (Männer) bzw. bei 12% (Frauen), die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Frauen bei etwa 14% und bei Männern bei etwa 18%. Die relative Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung mitberücksichtigt, unterscheidet sich nur geringfügig von den absoluten Überlebensraten, was die hohe tumorbedingte Übersterblichkeit aufzeigt. Lebertumore treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen; die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu (siehe Abbildung 1). Die altersstandardisierten

---

<sup>1</sup> Die Angaben wurden dem aktuellen Krebsbericht des RKI (*Krebs in Deutschland für 2017/2018*) entnommen, sie beziehen sich auf das Jahr 2018 bzw. 2019.

Erkrankungs- und Sterberaten sind seit 1999 bei beiden Geschlechtern leicht angestiegen. Bei Männern zeichnet sich seit ca. fünf Jahren jedoch ein Rückgang beider Raten ab [8].

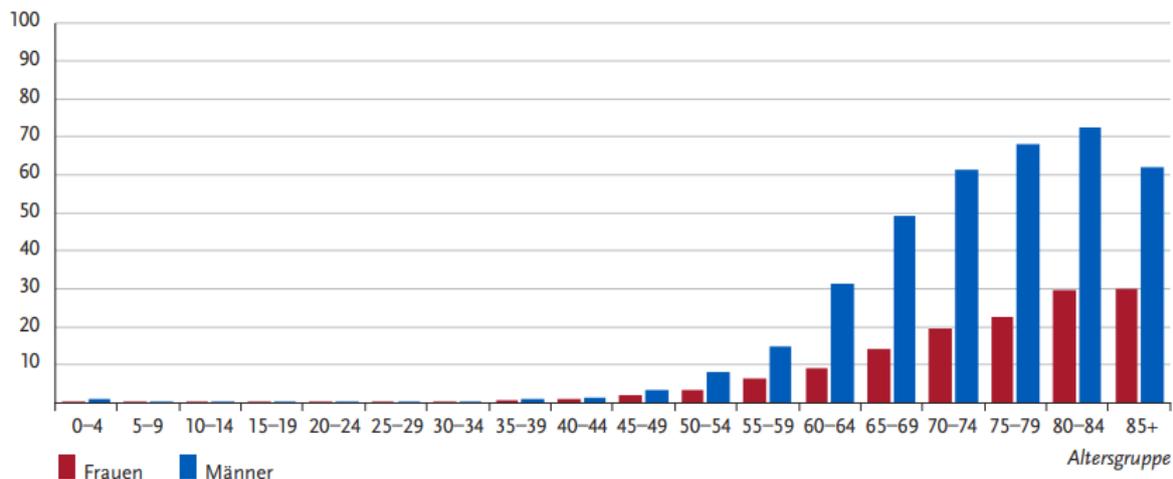


Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge), Deutschland 2017-2018 je 100.000

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

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

### Ursachen/Pathogenese

Die Leber nimmt eine zentrale Rolle beim Stoffwechsel, der Glukosespeicherung, der Lipid- und Cholesterinhomöostase, der Entgiftung und Verarbeitung von Xenobiotika, der endokrinen Regulierung von Wachstumssignalen, der Blutvolumenregulierung und der Immunüberwachung ein [9]. In der gesunden Leber erhält das Immunsystem die Homöostase aufrecht, auch wenn es über die Blutversorgung durch die Pfortader fremden Antigenen ausgesetzt ist [10, 11]. Sind diese Mechanismen fehlreguliert, verändern die komplexen inflammatorischen Signalwege, die zum HCC führen, das Immun-Mikromilieu der Leber [12]. Das HCC ist ein prototypischer entzündungsassoziierter Krebs, bei dem ca. 90% der Fälle mit einer anhaltenden Hepatitis (durch Virushepatiden, übermäßigen Alkoholkonsum, nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung [*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD<sup>2</sup>]/nicht-alkoholische Steatohepatitis [*Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH<sup>3</sup>]) assoziiert werden [2]. Beim HCC wurden verschiedene Mechanismen der Immunevasion identifiziert. Darunter fallen unter anderem die Hemmung der Antigenpräsentation, Vermehrung tumorassoziierter Makrophagen, Immundysregulation durch Überexpression von *Cytotoxic T-Lymphocyte*

<sup>2</sup> Neue medizinische Fachbezeichnung: *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD). Seit Juni 2023 werden Fettlebererkrankungen mit neuen Fachbegriffen bezeichnet [13, 14]. Im vorliegenden Dossier werden, entsprechend den hier zitierten Literaturstellen, die bis dahin gebräuchlichen Bezeichnungen NAFLD/NASH verwendet.

<sup>3</sup> Neue medizinische Fachbezeichnung: *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis* (MASH)

*Associated Protein-4* (CTLA-4) und *Programmed Cell Death (-Ligand) 1* (PD-[L]1) sowie der Anstieg immunsuppressiver Zytokine [10, 15, 16]. All diese Mechanismen führen dazu, dass das HCC weitgehend nicht-chemosensitiv ist [5, 17]. Immunstimulierende Therapien ermöglichen eine Behandlung des HCC [15, 16]. Vor diesem Hintergrund kommt der neuen Behandlungsoption des HCC mit immunonkologischen Ansätzen eine besondere Bedeutung zu.

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC gehören virale Infektionen (insbesondere virale Hepatitiden), Alkohol- und Nikotinkonsum, erworbene Stoffwechselerkrankungen, erblich bedingte Stoffwechseldefekte, Autoimmunerkrankungen (z. B. primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis) und anderweitige Erkrankungen, die zu Leberzellschädigungen (Fibrose und Zirrhose) führen [5, 6, 18]. Eine Zirrhose ist der Hauptrisikofaktor für ein HCC, sie kann durch chronische Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus (HBV bzw. HCV), alkoholische Steatohepatitis (*Alcoholic Steatohepatitis*, ASH), erworbene Stoffwechselerkrankungen wie NAFLD und NASH sowie genetische Stoffwechseldefekte wie die Hämochromatose oder in einigen Fällen durch Alpha-1-Antitrypsin-Mangel verursacht werden [5].

In 80-90% der Fälle entwickelt sich ein HCC auf Grundlage einer Leberzirrhose, mit einer jährlichen Inzidenz von 1-6% [2, 19]. Das Leberzirrhose-Risiko unterscheidet sich je nach Ursache der Erkrankung: weltweit zählen HBV- und HCV-Infektionen sowie Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose, wobei die Dominanz der jeweiligen Ätiologien regional variiert [5, 6, 8]. Für das westliche Europa wurde 2016 eine HCV-Prävalenz von weniger als 1,5% angegeben [20]. Langzeitstudien zeigen, dass etwa 2% der HBV-infizierten und 3-8% der HCV-infizierten zirrhotischen Patient:innen pro Jahr ein HCC entwickeln [5]. In Afrika und Südostasien dominiert mit ca. 60% die HBV-Infektion, wohingegen in den westlichen Ländern, dank der Einführung wirksamer Vakzine, lediglich ca. 20% der HCC-Fälle auf eine HBV-Infektion zurückzuführen sind. Eine chronische HBV-Infektion ist aufgrund der Virus-Integration in das menschliche Genom auch ohne Leberzirrhose ein Risikofaktor für das HCC. Dies betrifft hauptsächlich Afrika und Südostasien [5]. Diese Patient:innen haben zum Diagnosezeitpunkt meist eine bessere Leberfunktion als Patient:innen in westlichen Ländern [21]. HCV-Infektionen sind in Japan, Nordamerika und im westlichen Europa dominante Risikofaktoren. Durch direkt wirkende antivirale Therapien kann eine HCV-Infektion inzwischen geheilt werden, wodurch das HCC-Risiko gesenkt werden kann und somit mit einer anhaltenden Reduktion der HCV-bedingten HCC-Inzidenz zu rechnen ist [2]. Dies gilt hauptsächlich für Regionen in Industrieländern, in denen Patient:innen die Möglichkeiten haben, sich auf HCV testen zu lassen, sodass die Infektion nicht unerkannt bleibt und entsprechend therapiert werden kann. Patient:innen, die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, weisen trotz Viruselimination ein erhöhtes HCC-Risiko auf [22].

In Deutschland zählt neben einer HCV-Infektion Alkoholkonsum zu den häufigsten Ursachen für eine Leberzirrhose [6]. Seit 2016 stellt Alkoholkonsum in Deutschland zudem noch vor der HCV-Infektion den wichtigsten Risikofaktor für das HCC dar [20]. Im Jahr 2019 konnte der Alkoholkonsum mit etwa einem Fünftel der weltweiten HCC-bedingten Todesfälle in

Verbindung gebracht werden [23]. Insbesondere in der westlichen Welt (vor allem Zentral- und Osteuropa) gilt mit ca. 15-30% der HCC-Fälle ein regelmäßiger Alkoholkonsum, einhergehend mit der Entstehung einer ASH und nachfolgend einer Leberzirrhose, als wichtiger Kofaktor für die Entwicklung eines HCC [2, 5, 6].

Die neuesten Entwicklungen in westlichen Ländern und Deutschland zeigen zudem eine deutliche Zunahme von steatotischen Lebererkrankungen (*Steatotic Liver Disease, SLD*), zu denen die NAFLD/NASH gehören, die mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose einhergehen [6]. Als Folge von Diabetes oder Adipositas ist die Zahl der HCC-Patient:innen mit bestehender metabolischer Lebererkrankung deutlich gestiegen. Entsprechend ist die Inzidenz des HCC in der westlichen Welt gestiegen [2, 5]. Seit 2010 können hier 15-20% der HCC-Fälle einer zugrundeliegenden NASH zugeordnet werden. Aufgrund der stetigen Zunahme der Prävalenz der NAFLD und NASH wird ein weiterer Anstieg der HCC-Neuerkrankungen prognostiziert [19]. Erwähnenswert sei an dieser Stelle, dass bei NAFLD/NASH-bedingtem HCC die Betroffenen in 20-30% der Fälle keine zugrundeliegende Leberzirrhose aufweisen [2]. Patient:innen in westlichen Ländern leiden häufiger unter NAFLD/NASH oder Alkoholmissbrauch und haben oft eine schlechtere Leberfunktion und einen schlechteren Gesundheitszustand als Patient:innen in Asien [21].

Bei Patient:innen mit Leberzirrhose in Folge einer hereditären Hämochromatose entwickeln 45% der Fälle ein HCC. Bei der Hämochromatose handelt es sich um eine Eisenüberladung des Organismus, die durch eine erhöhte Aufnahme von Eisen aus der Nahrung und eine Ansammlung von Eisen in Organen wie der Leber, dem Herzen, der Bauchspeicheldrüse und den Gelenken charakterisiert ist [1, 5].

### **Krankheitsverlauf und Symptomatik**

Im sehr frühen bzw. frühen Stadium sind HCC-Tumore oft asymptomatisch. Treten Beschwerden auf, befinden sich die Patient:innen meist in einem fortgeschrittenen Stadium und haben bereits eine höhergradig gefäßinfiltrierende oder metastasierte Erkrankung [24, 25]. Zum Diagnosezeitpunkt stellen sich mehr als die Hälfte der Patient:innen in einem nicht-heilbaren Stadium (*Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]-Stadien C, D und teilweise B*) vor [26]. Von diesen Patient:innen berichten initial ca. 90-95% von typischen Symptomen, bestehend aus Müdigkeit/Fatigue, Oberbauchschmerzen, einem tastbaren Tumor und Gewichtsverlust [25]. Im weiteren Verlauf können die Patient:innen unter weiteren Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit, Fieber und Ikterus leiden.

Bei Patient:innen mit vorbestehender Leberzirrhose ist das Endstadium der Erkrankung vor allem durch die Dekompensation der Leberfunktion gekennzeichnet. Diese Patient:innen können Aszites, periphere Ödeme, Varizen, ein hepatorenales Syndrom und eine hepatische Enzephalopathie entwickeln [25]. Da sich bei ca. 45% der neudiagnostizierten Fälle das HCC zum Diagnosezeitpunkt bereits organübergreifend ausgebreitet hat, ist eine Behandlung mit kurativer Intention, wie z. B. Resektion oder Transplantation aufgrund der dekompensierten Zirrhose, nicht mehr möglich. Die Prognosen der betroffenen Patient:innen sind entsprechend äußerst ungünstig (siehe auch Abschnitt 3.2.2). So liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei

Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC mit Fernmetastasen bei rund 3,1% [27, 28]. Als Komplikation kann der Tumor im fortgeschrittenen Stadium in die Vena portae (Pfortader) oder Vena cava inferior (Hohlvene) einbrechen und dort Tumorthromben bilden. Unbehandelte Patient:innen mit Tumorthrombus in der Lebervene, der unteren Hohlvene oder im rechten Vorhof haben eine mediane Überlebensdauer von lediglich 2-5 Monaten [29]. Die in den meisten Fällen zugrundeliegende fortgeschrittene Leberzirrhose erschwert die Therapiewahl und beeinflusst die weitere Prognose der Patient:innen deutlich.

Die symptomatische Komorbidität durch die zugrundeliegende Lebererkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität der HCC-Patient:innen substantiell. Kardinalsymptom ist eine deutlich eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit. Die Patient:innen leiden unter einer Kombination von Symptomen, die einerseits durch die zirrhotische Leber und andererseits durch den Tumor selbst hervorgerufen werden [5]. Im Vergleich mit 14 anderen Krebsarten zeigten HCC-Patient:innen das dritthöchste Level an psychischer Belastung oder Stress [5].

### Diagnostik

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

Für Patient:innen mit Leberzirrhose und Risikopopulationen (z. B. HCV/HBV-Infektion) sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen empfohlen. Patient:innen mit nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankung (NAFLD/NASH) mit fortgeschrittener Fibrose kann ein solches *Screening* ebenfalls angeboten werden [6]. So soll im Rahmen der Früherkennung für Risikopopulationen alle sechs Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden [6, 19]. Die Sensitivität der Früherkennung kann durch eine zusätzliche  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP)-Bestimmung ergänzt werden [6]. Das AFP als Tumormarker ist für die Primärdiagnostik in den Hintergrund gerückt, stellt aber immer noch einen wichtigen Verlaufsmarker im Rahmen der Beurteilung des Therapieerfolgs dar [7]. Bei Patient:innen mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibrosestadium wiederholt erhoben werden. Hierfür werden sowohl Leberenzyme im Serum untersucht als auch verschiedene *Score*-Systeme (u. a. Albumin-Bilirubin [ALBI]-*Score*, *Child-Pugh-Score*, siehe Beschreibung im Folgenden) eingesetzt. Als nicht-invasive Untersuchungstechnik der Lebersteifigkeit als Surrogatmarker einer Leberfibrose oder Zirrhose stehen verschiedene elastographische Verfahren, wie z. B. die transiente hepatische Elastographie, die *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI)-Elastographie und die Magnetresonanz (MR)-Elastographie, zur Verfügung [6].

Die Diagnose des HCC erfolgt mittels bildgebender Diagnostik oder mittels Biopsie und Histopathologie. Zur bildgebenden Diagnostik gehören die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die kontrastmittelverstärkte Sonografie (*Contrast*

*Enhanced Ultrasound*, CEUS). Das HCC wird primär anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase diagnostiziert. Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen [6]. Eine biopsische Sicherung zur Gewinnung des Tumorgewebes mit nachfolgender histologischer und gegebenenfalls immunhistochemischer und molekularpathologischer Diagnostik ist meist nicht zwingend notwendig, aber empfehlenswert. Von der S3-Leitlinie wird sie bei zirrhotischer Leber, bei nicht-zirrhotischer Leber vor definitiven therapeutischen Maßnahmen, vor einer palliativen Therapie mit therapeutischer Konsequenz, Studieneinschluss oder in der kurativen Situation, wenn ein uncharakteristisches Kontrastmittelverhalten auftritt, empfohlen [6].

### Einteilung der Krankheitsstadien

Die genaue Klassifikation der Erkrankung ermöglicht eine Prognose und die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungen für die Patient:innen [5, 6, 30]. In der Onkologie hängt die Prognose von Patient:innen mit soliden Tumoren maßgeblich vom Tumorstadium ab, Patient:innen mit HCC sind hier jedoch ein Sonderfall. Da dem Tumor meist eine Leberzirrhose zugrunde liegt, hängen Prognose und klinische Entscheidungsfindung bei HCC-Patient:innen vom Tumorstadium, der Leberfunktion und dem körperlichen Allgemeinzustand ab. Diese Faktoren bestimmen gleichzeitig die Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Behandlungen [5-7, 31].

Zur Klassifikation der Erkrankung kann auf unterschiedliche *Scoring*-Systeme zurückgegriffen werden. Die Schwere der Leberfunktionseinschränkung wird unter anderem über den *Child-Pugh-Score* quantifiziert, der den Schweregrad der Leberzirrhose in Stadien einteilt [32]. Für den *Child-Pugh-Score* werden die fünf Kriterien Gesamtbilirubin, Serumalbumin, *International Normalized Ratio* (INR), Vorhandensein von Aszites und/oder hepatischer Enzephalopathie mit einem Punkt von 1-3 bewertet. Die einzelnen Punkte werden zu einer Summe zwischen 5 und 15 Punkten addiert und klassifiziert. Eine niedrige Punktezahl von 5-6 bedeutet ein frühes Stadium der Leberzirrhose (Klasse A), das mit den besten Überlebensraten (1-Jahres-Überlebensrate nahezu 100%) einhergeht. Klasse B entspricht 7-9 Punkten (1-Jahres-Überlebensrate ca. 80%) und Klasse C 10-15 Punkten (1-Jahres-Überlebensrate ca. 50%). Höhere *Child-Pugh-Score*-Werte weisen auf eine verschlechterte Leberfunktion hin. Je höher die Werte, desto schlechter die Überlebensrate von Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion [32, 33]. Durch den *Model for End-stage Liver Disease* (MELD)-*Score*, in Kombination mit bestimmten medizinischen Kriterien (*Standard Exceptions*), wird bei HCC-Patient:innen die Dringlichkeit einer Lebertransplantation beurteilt [34]. Um das Ausmaß der Leberfunktionsstörung zu beurteilen, hat sich als verlässliche und reproduzierbare Alternative der *ALBI-Score* herausgestellt, der ausschließlich von den objektiven Parametern Albumin und Bilirubin abhängt [35]. Der *ALBI-Score* ist ein nützliches prognostisches Instrument, anhand dessen HCC-Patient:innen über die verschiedenen BCLC-Stadien und *Child-Pugh-Score*-Klassen stratifiziert werden können [5, 35]. Eine Verschlechterung der Leberfunktion wird dabei über drei Grade definiert. Grad 1 entspricht einem geringen, Grad 2 einem intermediären und Grad 3 dem höchsten Mortalitätsrisiko [35]. Der *ALBI-Score* reflektiert die Leberfunktionseinschränkung und korreliert folglich mit dem Überleben und der

Verträglichkeit bzw. der Anwendbarkeit von Tumortherapien [35]. Der Tumormarker AFP kann als diagnostischer und prognostischer Faktor herangezogen werden. Ein AFP-Wert von 20 ng/ml wird im Allgemeinen als pathologische Schwelle verwendet; Werte von mehr als 400 ng/ml gelten als suggestiv für ein HCC, insbesondere zusammen mit einem auffälligen Sonographie-Befund [36]. Laut EASL sind Schwellenwerte von >200 ng/ml und/oder >400 ng/ml prognostische Faktoren für schlechtere Outcomes in der klinischen Forschung [5]. So kann eine hohe AFP-Konzentration ein Hinweis auf ein erhöhtes HCC-Rezidivrisiko und damit ein geringeres Überleben sein [37].

Im Gegensatz zu der bei soliden Tumoren gängigen Tumor-Lymphknoten-Metastasen (*Tumor-Node-Metastasis*, TNM)-Klassifikation, wird beim HCC gemäß den europäischen und den US-amerikanischen Leitlinien überwiegend die BCLC-Klassifikation zur Bewertung des Schweregrades der Tumorerkrankung angewendet [5, 6, 31]. Das BCLC-Klassifikationssystem verbindet Tumorausdehnung, Leberfunktion sowie *Performance Status* (PS) zu einer Gesamtklassifikation und wird für prognostische Vorhersagen und die Zuordnung von geeigneten Therapiestrategien empfohlen (siehe Abschnitt 3.2.2) [5-7, 31]. Im BCLC-Update von 2022 wird eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Klassifikation beschrieben. Diese sieht eine Einteilung der BCLC-Stadien in 0 bis D vor (siehe Abbildung 2). Es werden ein sehr frühes, frühes, intermediäres, fortgeschrittenes und ein Endstadium unterschieden [5, 37].

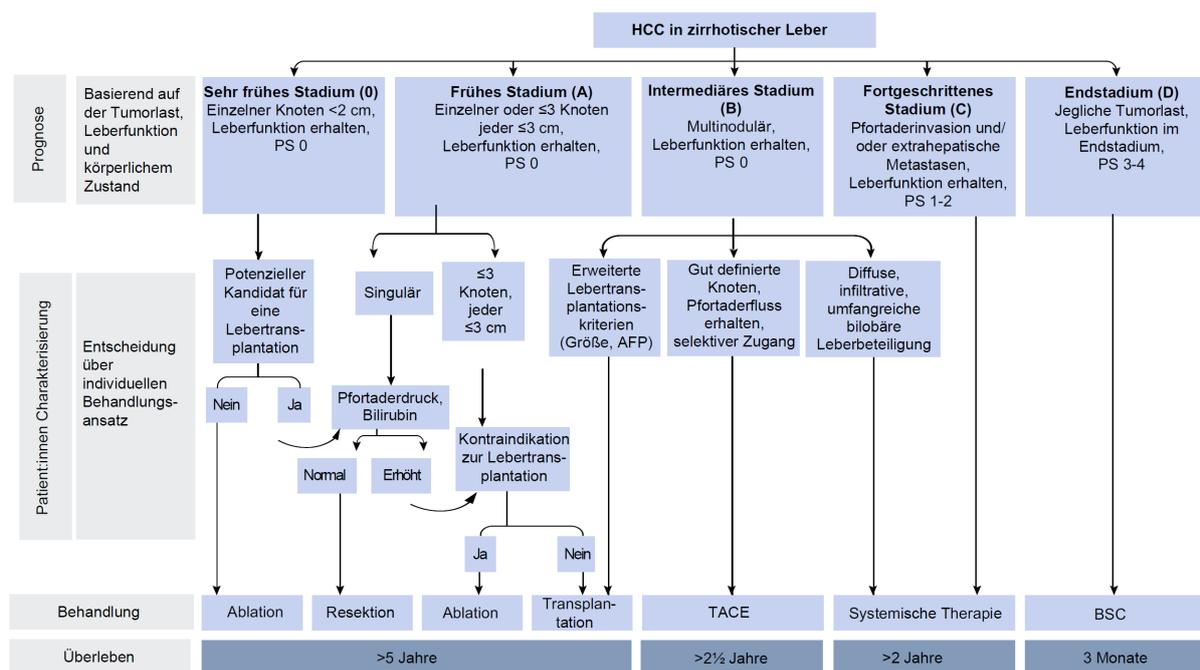


Abbildung 2: Modifizierte BCLC-Klassifikation und Therapieempfehlungen

AFP:  $\alpha$ -Fetoprotein; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; BSC: *Best-Supportive-Care*; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; PS: *Performance Status*; TACE: Transarterielle Chemoembolisation

Quelle: Reig et al. *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update* [37]

## Zielpopulation

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

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

### Therapieempfehlungen und Therapieziele

Die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des HCC und eine Abschätzung der Prognose werden primär auf Basis der Tumorausdehnung und der Leberfunktion und des *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) bestimmt. Grundsätzlich besteht die Behandlung des HCC in stadienadaptierten chirurgischen, interventionellen und systemtherapeutischen Maßnahmen. Die Therapieplanung sollte interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz erfolgen [6, 19].

Eine kurative Therapie des HCC kann entsprechend der BCLC-Klassifikation mittels radikaler Tumoresektion oder Ablation erfolgen. In ausgewählten Fällen kann zudem eine Lebertransplantation durchgeführt werden (Abbildung 2). Ist eine kurativ intendierte Therapie nicht möglich, der Tumor aber noch auf die Leber beschränkt, können palliativ intendierte transarterielle Therapiekonzepte eingesetzt werden, z. B. mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) oder einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT)/transarteriellen Radioembolisation (TARE). Für eine sichere Anwendung dieser Verfahren ist eine erhaltene Leberfunktion Voraussetzung [6, 30]. Hat der Tumor bereits in andere Organe gestreut, kann eine palliative Systemtherapie erfolgen. Patient:innen, deren Lebergewebe schon zu stark zerstört ist oder deren körperlicher Zustand keinen Eingriff erlaubt, erhalten *Best-Supportive-Care* (BSC) [5, 6, 30].

Eine Aussicht auf Heilung besteht nur bei einer Lebertransplantation oder der kompletten chirurgischen oder physikalischen Entfernung des Tumors (z. B. Resektion, perkutane Ablation) [38, 39]. Jedoch treten bei mehr als 90% der HCC-Patient:innen postoperative Rezidive auf [40]. Das nicht resezierbare HCC gilt als weitgehend nicht-chemosensitiv [5]. Bei Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC mit Fernmetastasen liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei nur etwa 3,1% [27, 28]. Mit einer systemischen Behandlung ist eine vollständige Heilung in der Regel nicht möglich, sie kann jedoch die Überlebenszeit verlängern, das Tumorwachstum verzögern und die Lebensqualität verbessern [30].

Für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen weder eine kurative Therapie noch eine lokoregionäre Therapie (entsprechend BCLC-Stadium B), insbesondere eine TACE, in Betracht. Bei Patient:innen mit guter bis mäßiger Leberfunktion (*Child-Pugh-Score*-Klasse A und Klasse B7/8) kann eine Systemtherapie eingesetzt werden, ab der *Child-Pugh-Score*-Klasse B9 wird in der Regel keine systemische Tumortherapie mehr durchgeführt [6, 30]. Zur Systemtherapie in der Erstlinienbehandlung des HCC stehen in Deutschland Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, Sorafenib und Lenvatinib zur Verfügung [6, 41].

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

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

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

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

Ab der *Child-Pugh-Score*-Klasse B9 wird bei HCC in der Regel keine systemische Tumortherapie mehr durchgeführt, da eine eingeschränkte Leberfunktion mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer höheren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen assoziiert ist [6].

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Durvalumab**

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der systemischen Therapie des HCC erzielt, sodass für die Erstlinientherapie inzwischen verschiedene Wirkstoffe verfügbar sind [19]. Trotz dieser Fortschritte ist die Prognose beim HCC nach wie vor schlecht und mit einer der höchsten Mortalitätsraten in der Onkologie assoziiert. In Deutschland treten derzeit rund 8.000 Todesfälle durch Lebertumore (entsprechend ICD-10 C22) pro Jahr auf<sup>4</sup> [8]. Mit zunehmendem Stadium verschlechtert sich die Prognose, das Gesamtüberleben von HCC-Patient:innen liegt im intermediären (BCLC-Stadium B) bzw. fortgeschrittenen Stadium

---

<sup>4</sup> Die Angaben wurden dem aktuellen Krebsbericht des RKI (*Krebs in Deutschland für 2017/2018*) entnommen, sie beziehen sich auf das Jahr 2019.

(BCLC-Stadium C) bei >2,5 bzw. >2 Jahren [37]. Ohne Behandlung versterben die meisten HCC-Patient:innen innerhalb von sechs Monaten nach Diagnose [42].

Das HCC entwickelt sich in der Regel zunächst asymptomatisch. Bei vielen Patient:innen mit HCC hat sich daher die Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt bereits in ein späteres, nicht mehr kurativ therapierbares Stadium entwickelt [43-45]. Bei der Wahl der geeigneten Therapie in dieser palliativen Situation sind, neben der Verlängerung des Überlebens, die Verträglichkeit und der Erhalt einer guten Lebensqualität wichtige Kriterien. Da das HCC zumeist auf Grundlage einer bestehenden Leberzirrhose entsteht, ist das klinische Bild einer:typischen HCC-Patient:in durch zahlreiche Komorbiditäten, Leberfunktionsstörungen und einem reduzierten Allgemeinzustand charakterisiert. Die durch das HCC verursachten Symptome können zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Lebensqualität führen. Diese Faktoren erschweren die Wahl einer geeigneten Therapie zusätzlich; der Erhalt der häufig bereits bei Diagnosestellung eingeschränkten Leberfunktion ist für die Behandlung der betroffenen Patient:innen von großer Bedeutung [19]. Die Toxizität systemischer Therapien kann die bereits bestehende Leberfunktionsstörung verschlechtern und das Risiko von leberbedingten Nebenwirkungen erhöhen [46]. Die eingeschränkte Leberfunktion kann bei einem relevanten Anteil der Patient:innen den Einsatz systemischer Therapien limitieren.

Die dem HCC zugrundeliegende Lebererkrankung und der aus der Zirrhose resultierende Pfortaderhochdruck (portale Hypertension) erhöhen das Risiko von gastrointestinalen Blutungen. Gastrointestinale Varizen, von denen Ösophagusvarizen die häufigsten sind, entwickeln sich als Folge der portalen Hypertension, sie können potenziell lebensbedrohliche Blutungen verursachen [47, 48]. Die Varizenblutung ist eine der schweren, unmittelbar lebensbedrohlichen Komplikationen, sie verursacht 70% aller gastrointestinalen Blutungen bei Patient:innen mit portaler Hypertension. Die Neigung zur Entwicklung von Varizen nimmt mit dem Schweregrad der Lebererkrankung zu. Bei Patient:innen mit *Child-Pugh-Score*-Klasse A liegt die Prävalenz von gastrointestinalen Varizen bei 42,7%, bei Patient:innen mit *Child-Pugh-Score*-Klasse B bei 70,7% [47, 48].

Bisher waren nur eingeschränkt systemische Therapieoptionen für das fortgeschrittene HCC in der Erstlinie verfügbar. Bis zur Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Jahr 2020 waren ausschließlich die Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Lenvatinib verfügbar. Diese boten eine moderate, etwa 1-jährige Verlängerung des Gesamtüberlebens. Aufgrund weitreichender Nebenwirkungen geht die Behandlung jedoch oftmals mit substanziellen Einbußen in der Lebensqualität einher. Mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigten sich dagegen in der Studie IMbrave150 klinisch bedeutsame Vorteile im Vergleich zu Sorafenib in Bezug auf die von den Patient:innen berichtete Lebensqualität und Funktionsfähigkeit [49]. Trotz der Verbesserung der Überlebensraten und Lebensqualität im Vergleich zum vorherigen Therapiestandard Sorafenib sind die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie zu beachten [48, 50, 51]. In der Studie IMbrave150 wurde im Atezolizumab und Bevacizumab-Arm eine höhere Inzidenz von Blutungen, einschließlich tödlicher Blutungen, im Vergleich zum Sorafenib-Arm berichtet. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei den Patient:innen der IMbrave150-Studie um Patient:innen mit HCC im

fortgeschrittenen Stadium handelt, welches mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist (z. B. makrovaskuläre Invasion mit konsekutiv erhöhter Varizenblutungsgefahr) [37]. Patient:innen, die mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelt werden, sollten daher vor und gegebenenfalls auch während der Therapie eine endoskopische Untersuchung und Behandlung von Ösophagusvarizen erhalten [51, 52]. Aufgrund einer ggf. notwendigen Behandlung kann es zu einer Verzögerung des Therapiestarts kommen, da der Einsatz von Bevacizumab erst verzögert nach einer Varizenligatur erfolgen sollte.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit Februar 2023 auch Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*, STRIDE) in der Europäischen Union (EU) zugelassen [53]. Beim STRIDE-Regime wird einmalig eine hohe Anfangsdosis von 300 mg Tremelimumab in Kombination mit 1.500 mg Durvalumab verabreicht; im Anschluss erhalten die Patient:innen eine Fixdosis von 1.500 mg Durvalumab alle vier Wochen. Durch die einmalige Gabe von Tremelimumab ist dies die erste Kombinationstherapie zweier immunonkologischer (IO) Substanzen mit einem einfach umzusetzenden Therapieregime in der Erstlinie. Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der HIMALAYA-Studie erstmalig für eine duale Checkpoint-Inhibition ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil von STRIDE im Vergleich zu Sorafenib. Dabei ist die Kombination von Tremelimumab und Durvalumab die erste Therapie im fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, für die 3-Jahres-Überlebensdaten berichtet wurden [54]. 30,7% der Patient:innen waren 3 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab am Leben (Sorafenib: 20,2%). Gegenüber Sorafenib wurde das Sterberisiko über alle Subgruppen hinweg um 22% reduziert [55], unter anderem auch bei den Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion (gemessen am ALBI-Score) und beim HCC mit unterschiedlichen Ätiologien und insbesondere auch bei nicht-viraler Genese. Bei Behandlung mit STRIDE wurde eine fast vierfache Steigerung der objektiven Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib erreicht (20,1% vs. 5,1%) [56]. Zudem wies die Kombinationstherapie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. Die Zugabe von Tremelimumab zu Durvalumab resultierte in einem gleichbleibenden Nebenwirkungsprofil gegenüber vorherigen Studien mit Durvalumab, ohne Zunahme der schweren Lebertoxizität [54, 57, 58].

Für Patient:innen mit Kontraindikation für eine der Immunkombinationstherapien sind die Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Lenvatinib Alternativen in der Erstlinie [6]. Über viele Jahre war Sorafenib die Standard-Erstlinientherapie für Patient:innen mit einem HCC im fortgeschrittenen Stadium (BCLC-Stadium C). Das mediane Gesamtüberleben unter Sorafenib stieg im Vergleich zu Placebo in der Zulassungsstudie von 7,9 auf 10,7 Monate [19, 45, 59]. Zur Anwendung bei Patient:innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (*Child-Pugh-Score*-Klasse B, 7 und 8 Punkte) liegen nur wenige Erfahrungen vor, der Nutzen in dieser Gruppe ist limitiert [19]. Als weiteres Medikament in der Erstlinientherapie wurde 2018 Lenvatinib zugelassen. Unter der Therapie mit Lenvatinib lag das mediane Gesamtüberleben bei 13,6 Monaten, im Vergleichsarm (Sorafenib) bei 12,3 Monaten [19, 45, 57]. Bei Sorafenib und Lenvatinib handelt es sich um Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren, die ein entsprechendes Nebenwirkungsprofil aufweisen. Patient:innen unter Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie sollten, insbesondere zu Therapieeinleitung, in engmaschigem Abstand laborchemisch und klinisch überwacht werden. Bei Patient:innen in *Child-Pugh-Score-*

Klasse B soll Sorafenib aufgrund potenziell stärker ausgeprägten Nebenwirkungen in reduzierter Dosis eingesetzt werden. Erst bei guter Verträglichkeit soll auf die volle Dosis erhöht werden. Zu den charakteristischen Nebenwirkungen von Tyrosinkinaseinhibitoren zählen u. a. Fatigue, Appetit- und Gewichtsverlust, Hand-Fuß-Syndrom, Hypertension und Diarrhoe. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist für betroffene Patient:innen oftmals mit einer hohen Belastung und einer Reduktion der Lebensqualität verbunden. Ein konsequentes Nebenwirkungsmanagement bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren ist daher essentiell [19, 45, 51].

Therapeutische Optionen, die ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweisen und dabei die Leberfunktion und die Lebensqualität erhalten, sind essentiell, um möglichst vielen Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ein längeres Gesamtüberleben zu ermöglichen. Da das HCC als weitgehend nicht-chemosensitiv eingestuft wird [5], sind alternative Wirkansätze und Therapiestrategien von essentieller Bedeutung, die nicht auf klassischen Chemotherapieregimen basieren. Mit der Durvalumab Monotherapie steht nun eine weitere Option für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC zur Verfügung.

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der selektiv die Interaktion des Liganden *Programmed Cell Death*-Ligand 1 (PD-L1) mit den Proteinen *Programmed Cell Death 1* (PD-1) und CD80 blockiert. Tumore können durch die Expression von PD-L1 einer Immunantwort entgehen, da über die Bindung von PD-L1 an PD-1 und CD80 zwei inhibierende Signale an die Effektor-T-Zelle gesendet werden können. Dies führt zu einer Hemmung der T-Zelle; ihre Fähigkeit, Tumorzellen zu eliminieren, wird eingeschränkt [60-63]. Durvalumab greift in diesen *Escape*-Mechanismus des Tumors ein. Durch die selektive Blockade der Interaktion zwischen PD-L1/PD-1 sowie PD-L1/CD80 wird die Immunreaktion gegen den Tumor gesteigert [64, 65].

Für das Gesamtüberleben konnte die Nicht-Unterlegenheit für die Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib statistisch nachgewiesen werden (HR [95%-KI]: 0,86 [0,73;1,01];  $p=0,0675$ ). Gegenüber Sorafenib wurde das Sterberisiko um 14% reduziert. Zudem wies die Durvalumab Monotherapie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. Bei Patient:innen, die mit Durvalumab Monotherapie behandelt werden, ist vor Behandlungsbeginn keine Endoskopie zum *Screening* auf gastrointestinale Blutungsrisiken oder eine weitere Untersuchung anderer hämorrhagischer Risiken erforderlich. Dennoch traten bei keinem/keiner der Studienteilnehmer:innen behandlungsbedingte gastrointestinale Blutungen auf [66]. Entsprechend kann eine Behandlung mit Durvalumab Monotherapie umgehend beginnen. Durvalumab Monotherapie kann bei einer breiten Patientenpopulation eingesetzt werden und stellt eine Option für alle Patient:innen dar, die grundlegend für eine IO-Therapie geeignet sind.

In der Zulassungsstudie HIMALAYA zeigten sich die Vorteile von Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib durch:

- eine Nicht-Unterlegenheit für das Gesamtüberleben mit einer gleichzeitig höheren Ansprechrates gegenüber Sorafenib,

- konsistente Effekte im Gesamtüberleben auch über wichtige Subgruppen wie Alter, Ätiologie (viral und nicht-viral), ECOG-PS, makrovaskuläre Invasion und/oder extrahepatische Ausbreitung und AFP >400 ng/ml zu Baseline,
- ein gut handhabbares, bekanntes und im Vergleich zu Sorafenib günstigeres Sicherheitsprofil mit einem geringeren Risiko schwerer Nebenwirkungen, einer niedrigeren Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse und ohne behandlungsbedingte Todesfälle,
- eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Generell bietet die Therapie mit Durvalumab Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC für eine breite Patientenpopulation:

- einen sofortigen Behandlungsbeginn ohne Notwendigkeit für ein *Screening* auf Varizen und deren potenzielle Behandlung.

Im adjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt sich für die Therapie mit Durvalumab Monotherapie:

- kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben,
- kein bewertungsrelevanter Unterschied in der Verträglichkeit.

Durvalumab Monotherapie adressiert somit den Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapieoptionen für die Erstlinienbehandlung, welche die Prognose für die betroffenen Patient:innen verbessern.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland bezieht sich auf Lebertumore (ICD-10 C22) insgesamt, da für das HCC (ICD-10 C22.0) keine bundesweiten epidemiologischen Daten zu Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC vorliegen. Die Angaben basieren auf den Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI sowie dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI [8].

#### Inzidenz von Lebertumoren

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

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

Inzidenz	2017		2018		2019		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	3.030	6.350	2.820	6.690	2.953	6.510	3.100	7.400
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	7,2	15,6	6,7	16,3	7,0	15,9	7,4	17,9
Inzidenz	2017		2018		2019		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	3,8	9,9	3,5	10,3	3,6	9,8	3,7	10,8
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	75	71	75	71	(noch) nicht berichtet			

Mortalität	2017		2018		2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	2.697	5.213	2.689	5.301	2.649	5.519	2.781	5.676
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	6,4	12,8	6,4	13,0	6,3	13,5	6,6	13,8
Standardisierte Sterberate <sup>a, b</sup>	3,1	7,8	3,0	7,7	3,0	7,9	3,1	8,0
Mittleres Sterbealter <sup>c</sup>	77	74	77	74	77	74	(noch) nicht berichtet	
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		Männer	
Prävalenz (2018)	3.900	9.300	5.700	12.000	7.900		14.600	
Prävalenz (2019)	4.099	9.499	5.843	12.480	(noch) nicht berichtet			
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>	12 (7-18)	15 (13-20)	9 (4-14)	7 (6-11)				
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>	14 (8-21)	18 (16-24)	12 (5-21)	11 (9-15)				
<p>a: Je 100.000 Personen</p> <p>b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung</p> <p>c: Median</p> <p>d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer). Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten bilden die krebisbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatient:innen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.</p> <p>Datenstand (ZfKD): 13. September 2022 (Dies entspricht dem aktuellen Stand der Datenbank bei Einreichung des Dossiers.)</p> <p>Datum der Abfrage: 16. Oktober 2023</p> <p>Quellen: Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [8], Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [67]</p>								

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

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

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

Altersgruppe in Jahren		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
Inzidenz 2019	Frauen	11	<5	<5	<5	<5	7	7	19	26
	Männer	12	<5	<5	<5	6	8	16	15	46
	Gesamt	23	<5	6	<5	9	15	23	34	72
Altersgruppe in Jahren		45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85
Inzidenz 2019	Frauen	56	99	180	285	371	406	500	562	417
	Männer	90	209	507	747	1.151	1.025	1.249	924	498
	Gesamt	146	308	687	1.032	1.522	1.431	1.749	1.486	915
Datenstand: 13. September 2022 (Dies entspricht dem aktuellen Stand der Datenbank bei Einreichung des Dossiers.)										
Datum der Abfrage: 16. Oktober 2023										
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [67]										

Die schlechte Prognose von Lebertumoren spiegelt sich in den Überlebensraten wider: Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland für Männer bei 18%, für Frauen bei 14%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 11% bzw. 12% (Tabelle 3-1) [8].

### Prävalenz von Lebertumoren

Die Angabe zur 5-Jahres-Prävalenz berücksichtigt Personen, die zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2018) leben und bei denen innerhalb der letzten fünf Jahre Krebs diagnostiziert wurde [8].

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

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

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	115	258	734	1.094	1.898	4.099
	Männer	152	504	1.983	3.173	3.687	9.499
	Gesamt	267	762	2.717	4.267	5.585	13.598
Datenstand: 13. September 2022 (Dies entspricht dem aktuellen Stand der Datenbank bei Einreichung des Dossiers.)							
Datum der Abfrage: 16. Oktober 2023							
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [67]							

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

Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2024-2029 geschätzt. Anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl wird die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2024-2029 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Lebertumore der letzten zehn verfügbaren Jahre 2010-2019 (Tabelle 3-4). Um die unterschiedlichen Entwicklungen bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, werden Inzidenz und Prävalenz für Frauen und Männer separat betrachtet.

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2010-2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate pro 100.000)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate pro 100.000)
2010	Frauen	2.464	5,9	2.576	6,2
	Männer	5.943	14,8	7.339	18,3
2011	Frauen	2.567	6,2	2.917	7,0
	Männer	6.082	15,5	7.650	19,0
2012	Frauen	2.622	6,4	3.040	7,4
	Männer	6.230	15,9	7.911	20,1
2013	Frauen	2.592	6,3	3.318	8,1
	Männer	6.349	16,1	8.204	20,7
2014	Frauen	2.780	6,7	3.657	8,8
	Männer	6.699	16,9	8.702	21,8

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

Datenstand: 13. September 2022 (Dies entspricht dem aktuellen Stand der Datenbank bei Einreichung des Dossiers.)  
Datum der Abfrage: 16. Oktober 2023  
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [67]

### Schätzung zu Inzidenz und Prävalenz (2024-2029)

Für die Inzidenz und Prävalenz ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern über die Jahre von 2010-2019 ein leichter Anstieg der Fallzahlen zu beobachten (Tabelle 3-4).

Die erwarteten Inzidenz- und Prävalenzraten für die Jahre 2024-2029 werden basierend auf den letzten verfügbaren Daten des RKI für Lebertumore (ICD-10 C22) aus den Jahren 2010-2019 mittels linearer Regression bestimmt.

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

Rohe Inzidenzrate (Frauen):  $y=0,12x + 6,0$  ( $R^2=0,8318$ ),

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (Frauen):  $y=0,39x + 6,3$  ( $R^2=0,8978$ ),

Rohe Inzidenzrate (Männer):  $y=0,11x + 15,4$  ( $R^2=0,2575$ ),

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (Männer):  $y=0,64x + 18,2$  ( $R^2=0,9$ ).

Mit Hilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2024-2029 die rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für Frauen und Männer berechnet (Tabelle 3-5) [68].

Um die Fallzahlen zu Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2024-2029 zu berechnen, wurden die rohen Raten der jeweiligen Jahre anschließend mit der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) geschätzten Bevölkerungszahl für die entsprechenden Jahre multipliziert. Hierbei wurde auf die Variante 6 (G1-L2-W2) der 14. koordinierten

Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen (Tabelle 3-5) [69]. Da es sich bei der linearen Extrapolation um eine vereinfachende Schätzung handelt, kann eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 3-5: Prognostizierte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Lebertumoren (ICD-10 C22) der Jahre 2024-2029 in Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahrentwicklung (G1-L2-W2 in 1.000)	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate (pro 100.000)	Inzidenz (Fallzahlen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
2024	Frauen	42.980	8,0	12,93	3.456	5.557
	Männer	41.598	17,3	29,08	7.184	12.097
	Gesamt	84.578	-	-	10.640	17.654
2025	Frauen	43.043	8,2	13,32	3.512	5.733
	Männer	41.646	17,4	29,72	7.238	12.377
	Gesamt	84.688	-	-	10.750	18.110
2026	Frauen	43.093	8,3	13,71	3.568	5.908
	Männer	41.684	17,5	30,36	7.290	12.655
	Gesamt	84.777	-	-	10.859	18.563
2027	Frauen	43.130	8,4	14,10	3.623	6.081
	Männer	41.709	17,6	31,00	7.341	12.930
	Gesamt	84.839	-	-	10.964	19.011
2028	Frauen	43.153	8,5	14,49	3.677	6.253
	Männer	41.723	17,7	31,64	7.389	13.201
	Gesamt	84.876	-	-	11.066	19.454
2029	Frauen	43.163	8,6	14,88	3.729	6.423
	Männer	41.724	17,8	32,28	7.435	13.469
	Gesamt	84.887	-	-	11.165	19.891
<p>Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen.  G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 86,7/Mädchen 90,4 Jahre, langfristiger Wanderungssaldo 200.000  Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [67], Statistisches Bundesamt (DESTATIS).  Vorausberechneter Bevölkerungsstand [69]</p>						

Für das Jahr 2024 ergibt sich eine prognostizierte Zahl von 10.640 Neuerkrankungen, die bis zum Jahr 2029 leicht auf 11.165 ansteigt. Die 5-Jahres-Prävalenzrate für das Jahr 2024 wird auf 17.654 Patient:innen geschätzt, mit einem Anstieg auf 19.891 Patient:innen bis 2029.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Durvalumab	2.254-6.478	1.968-5.655  davon mit <i>Child-Pugh-Score-Klasse A:</i> 1.494-4.292  <i>Child-Pugh-Score-Klasse B:</i> 474-1.363
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

### Herleitung der Zielpopulation

Zur Herleitung der Patientenzahlen wurde entsprechend der initial im Verfahren zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab [70-73] beschriebenen Ableitung vorgegangen<sup>5</sup>. Dieses Vorgehen wurde in den aktuellen Kontext gesetzt, um die Populationszahlen entsprechend dem derzeitigen Kenntnisstand in Bezug auf die Inzidenz des HCC abzubilden. Dabei wurden folgende Parameter aktualisiert:

- Berechnung der Ausgangsbasis der Population anhand der Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023<sup>6</sup>,
- Berechnung der Patient:innen mit einer möglichen Progression in die BCLC-Stadien B oder C im Betrachtungsjahr 2023 anhand der mittleren Inzidenz der letzten zehn Jahre,
- Berücksichtigung der aktuellen RKI-Annahmen zum Anteil der HCC-Patient:innen innerhalb der Leberkreberkrankungen (ICD-10 C22),
- Berücksichtigung der aktuellen Annahmen zum Anteil der Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, die Daten des ZfKD sowie Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3.

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

---

<sup>6</sup> Für die folgenden Berechnungen wurde das Jahr 2023 als Betrachtungsjahr verwendet. Bei Berücksichtigung des Betrachtungsjahres 2024 ergibt sich eine geringfügige Zunahme um 22 (Untergrenze) bzw. 72 (Obergrenze) Patient:innen in der GKV-Zielpopulation.

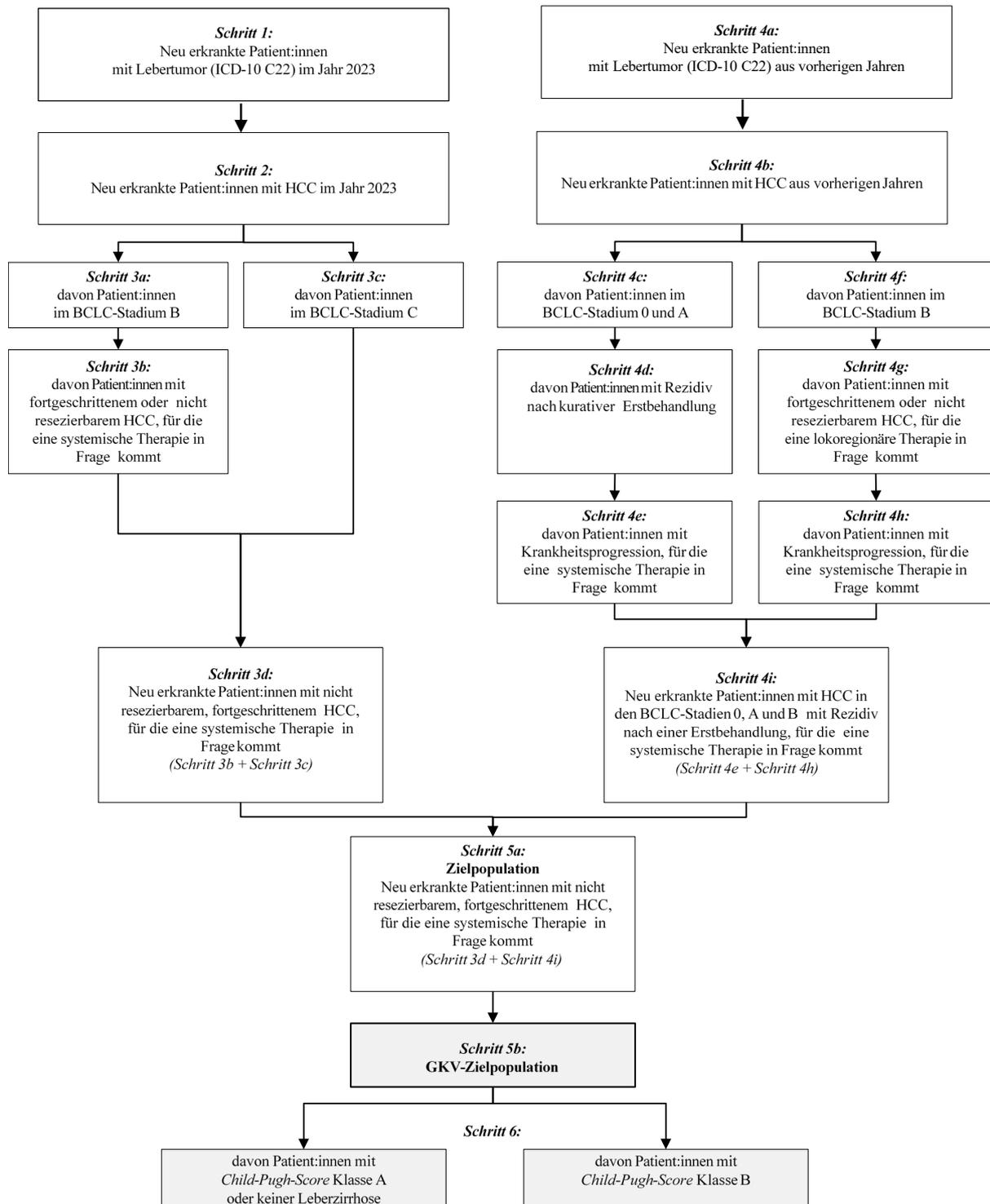


Abbildung 3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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

**Schritt 1: Neu erkrankte Patient:innen mit Lebertumor (ICD-10 C22) im Jahr 2023**

Die Anzahl der im Jahr 2023 neu erkrankten Patient:innen mit Lebertumor wurde anhand der in Abschnitt 3.2.3 extrapolierten Inzidenz von Lebertumoren für das Jahr 2023 bestimmt. Für 2023 ergibt sich eine Anzahl von 10.527 neu erkrankten Patient:innen (Frauen: 3.398, Männer: 7.129).

**Schritt 2: Anteil Patient:innen mit HCC an Patient:innen mit Lebertumor**

Entsprechend den Angaben deutscher Krebsregister liegt der Anteil des HCC an allen Lebertumoren in Deutschland bei 65% [8]. Basierend auf den neu erkrankten Patient:innen mit Lebertumor ergibt sich für das Jahr 2023 eine Anzahl von 6.843 Patient:innen mit HCC.

**Schritt 3a: Neu diagnostizierte HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B**

In Schritt 3a erfolgt die Berechnung der Anzahl an Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium B bei Erstdiagnose als Anteil von Schritt 2. Basierend auf den beiden Studien von Ganslmayer et al. (2014) [74] und Kirstein et al. (2017) [75] ergeben sich Anteile von 19,4%-56,3% und damit eine Anzahl an 1.328-3.853 Patient:innen im BCLC-Stadium B bei Erstdiagnose.

**Schritt 3b: Neu diagnostizierte Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B**

Basierend auf Schritt 3a wird der Anteil (%) an Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC, basierend auf den Anteilen aus den Publikationen von Marrero et al. (2016) [76] und Geschwind et al. (2016) [77], berechnet.

Für HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B empfiehlt die S3-Leitlinie eine lokoregionäre Therapie (TACE oder TARE/SIRT)<sup>7</sup>. Die TACE ist indiziert bei Patient:innen im BCLC-Stadium B mit multinodulärem oder großem HCC, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen, und nach Ausschluss von Kontraindikationen [6]. Für Patient:innen, für die die TACE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt, ist eine systemische Therapie angezeigt [6, 37]. Kontraindikationen sind u. a. eine hohe Tumorlast bei zeitgleich reduzierter Leberfunktion (*Child-Pugh-Score*-Klasse B >7) [6].

Auf Basis der Angaben aus der Publikation von Marrero et al. (2016) [76] berechnet sich ein Anteil von 10,9% (= 62/571) an HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B und einem *Child-Pugh-Score*  $\geq$  B8, für die eine TACE kontraindiziert ist. Aus der Publikation von Geschwind et al. [77] lässt sich ein Anteil von 27,6% entnehmen. Damit ergibt sich eine Spanne von 145-1.063 neu diagnostizierten Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B.

---

<sup>7</sup>Anstelle einer TACE kann bei Patient:innen mit erhaltener Leberfunktion im intermediären Stadium eine TARE/SIRT eingesetzt werden. Für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine lokoregionäre Therapie nicht (mehr) in Betracht. Die folgenden Angaben zur TACE umfassen daher auch die lokoregionäre Therapie mittels TARE/SIRT.

***Schritt 3c: Neu diagnostizierte HCC-Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium C***

Der Anteil (%) der neu diagnostizierten Patient:innen mit HCC im BCLC-Stadium C wird als Anteil von Schritt 2 berechnet. Auf Basis der Publikationen von Kirstein et al. (2017) [75] und Weinmann et al. (2014) [78] ergibt sich ein Anteil von 24,3%-46,0% und damit eine Anzahl von 1.663-3.148 Patient:innen im BCLC-Stadium C bei Erstdiagnose.

Für Patient:innen im BCLC-Stadium C empfiehlt die S3-Leitlinie [6] eine systemische Therapie. Daher werden alle Patient:innen mit BCLC-Stadium C für die Zielpopulation berücksichtigt (100%). Dies kann zu einer Überschätzung führen, da in der Versorgungsrealität nicht alle Patient:innen im Stadium C tatsächlich eine systemische Therapie erhalten werden.

***Schritt 3d: Neu diagnostizierte HCC-Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC im fortgeschrittenen Stadium, die für eine systemische Therapie in Frage kommen***

Die Gesamtzahl neu diagnostizierter, nicht resezierbarer HCC-Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist die Summe aus den Schritten 3b und 3c (1.808-4.211).

***Schritt 4a: Neu erkrankte Patient:innen mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) aus vorherigen Jahren***

Zur Berücksichtigung von Patient:innen, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung in ein höheres Stadium fortschreiten, wird zuerst die mittlere Inzidenz der vorherigen zehn Jahre berechnet (Mittelwert der Anzahl an neu erkrankten Patient:innen mit Leberkarzinom [ICD-10 C22] der Jahre 2013-2022). Die Berechnung der Zahlen aus den Jahren 2020-2022 erfolgt dafür, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, durch Extrapolation aus den letzten zehn verfügbaren Jahren 2010-2019.

***Schritt 4b: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC aus vorherigen Jahren***

In Schritt 4b erfolgt die Berechnung des Anteils (%) an Patient:innen mit HCC (siehe Schritt 2) an Patient:innen mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) bezogen auf die mittlere Inzidenz der letzten zehn Jahre (6.280 Patient:innen).

***Schritt 4c: Patient:innen in den BCLC-Stadien 0 oder A***

Basierend auf der Publikation von Kirstein et al. (2017) [75] wird in Schritt 4c der Anteil an HCC-Patient:innen aus Schritt 4b berechnet, die bei Erstdiagnose ein sehr frühes oder frühes Stadium (BCLC 0, A) aufweisen (11,8% bzw. 34,3%). Somit ergeben sich 741-2.154 Patient:innen mit HCC und Stadium 0 oder A bei Erstdiagnose.

***Schritt 4d: HCC-Patient:innen in den BCLC-Stadien 0 oder A mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung***

Zur Berechnung des Anteils an HCC-Patient:innen in den BCLC-Stadien 0 oder A mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung (Anteil an Schritt 4c) werden die Anteile aus den Studien von Gory et al. (2015) [79] und Hocquet et al. (2015) [80] herangezogen. Auf Basis der

entsprechenden Spanne von 50,7%-63,0% lässt sich für diesen Schritt eine Anzahl von 376-1.357 Patient:innen berechnen.

***Schritt 4e: HCC-Patient:innen in den BCLC-Stadien 0 oder A mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung, die für eine systemische Therapie in Frage kommen***

Zur Ermittlung des Anteils (%) an Patient:innen aus Schritt 4d, die aufgrund von Krankheitsprogression für eine systemische Therapie in Frage kommen, wird die Studie von Hocquet et al. (2015) [80] herangezogen. Dementsprechend ergeben sich für diesen Schritt Anteile von 11,9%-46,3% und damit 45-628 Patient:innen.

***Schritt 4f: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium B***

Entsprechend den in Schritt 3a verwendeten Quellen [74, 75] ergibt sich für den Anteil der Patient:innen im BCLC-Stadium B an Schritt 4b eine Spanne von 19,4%-56,3% (1.218-3.536 Patient:innen).

***Schritt 4g: HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen***

Zur Berechnung der Anteile an HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B, die für eine lokoregionäre Therapie in Frage kommen, werden die in Schritt 3b ermittelten Anteile der Patient:innen, die für eine TACE nicht in Frage kommen [76, 77], verwendet ( $100\% - 27,6\% = 72,4\%$  bzw.  $100\% - 10,9\% = 89,1\%$ ). Berechnet als Anteil an Schritt 4f ergibt dies eine Spanne von 882-3.151 Patient:innen.

***Schritt 4h: HCC-Patient:innen im BCLC-Stadium B mit Krankheitsprogression, die für eine systemische Therapie in Frage kommen***

Zur Berechnung des Anteils an Schritt 4g an Patient:innen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, werden die beiden Publikationen von Ciria et al. (2015) [81] und Senthilnathan et al. (2012) [82] verwendet. Auf Basis der daraus resultierenden Anteilsspanne von 45,5%-52,0% für Patient:innen mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B aus vorherigen Jahren mit Rezidiv nach lokoregionärer Therapie ergibt sich eine Spanne von 401-1.639 Patient:innen.

***Schritt 4i: Neu erkrankte HCC-Patient:innen aus vorherigen Jahren in den BCLC-Stadien 0, A und B mit Rezidiv nach einer Erstbehandlung, für die eine systemische Therapie in Frage kommt***

Zur Bestimmung der Gesamtzahl neu erkrankter Patient:innen mit HCC in den BCLC-Stadien 0, A oder B mit Rezidiv nach Erstbehandlung, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wird die Summe aus den Zahlen der Schritte 4e und 4h gebildet. Auf Basis der für diese Schritte berechneten Patientenzahlen ergibt sich eine Spanne von 446-2.267 Patient:innen.

***Schritt 5a: Neu erkrankte Patient:innen mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (Zielpopulation)***

Die Anzahl der Patient:innen in der gesamten Zielpopulation ergibt sich durch Addition der Patientenzahlen aus den Schritten 3d und 4i. Insgesamt ergibt sich damit eine Spanne von 2.254-6.478 Patient:innen.

***Schritt 5b: Patient:innen in der GKV***

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen der GKV in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Auf Grundlage des Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im Jahr 2022 84.358.845 Einwohner [83]. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2022 im Durchschnitt mit 73.629.888 Versicherten angegeben [84]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,3%. Damit ergibt sich die GKV-Zielpopulation von 1.968-5.655 Patient:innen.

***Schritt 6. Berücksichtigung des Anteils (%) der HCC-Patient:innen mit Child-Pugh-Score-Klasse A und Klasse B***

Zur Bestimmung der Anzahl an Patient:innen mit *Child-Pugh-Score*-Klasse A oder B wird die Analyse von Marrero et al. [76] herangezogen. Basierend auf dieser Analyse können Patient:innen gleichzeitig nach BCLC-Stadium und nach *Child-Pugh-Score*-Klasse zugeordnet werden, sodass die Zielpopulation im Hinblick auf die Stadien-Einteilung genau abgebildet werden kann. Innerhalb der BCLC-Stadien B und C weisen 75,9% der Patient:innen eine *Child-Pugh-Score*-Klasse A und 24,1% der Patient:innen eine *Child-Pugh-Score*-Klasse B auf [76].

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1.494-4.292 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation mit *Child-Pugh-Score*-Klasse A sowie 474-1.363 Patient:innen mit *Child-Pugh-Score*-Klasse B.

### Ableitung der Zielpopulation

Eine zusammenfassende Darstellung der Ableitung der Zielpopulation ist Tabelle 3-7 zu entnehmen.

Tabelle 3-7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-Patient:innen

Berechnungsschritt/Population	Anteil in % <sup>a</sup>		Anzahl Patient:innen <sup>b</sup>		Quellen
	Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze	
1: Neu erkrankte Patient:innen mit Lebertumor im Jahr 2023	-		10.527		[68]
2: davon Patient:innen mit HCC	65%		6.843		[8]
3a: davon Patient:innen im BCLC-Stadium B	19,4%	56,3%	1.328	3.853	[74, 75]
3b: davon Patient:innen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	10,9%	27,6%	145	1.063	[76, 77]
3c: Patient:innen aus Schritt 2 im BCLC-Stadium C	24,3%	46,0%	1.663	3.148	[75, 78]
3d: Neu diagnostizierte Patient:innen mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	-		1.808	4.211	Summe 3b+3c
4a: Neu erkrankte Patient:innen mit Lebertumor aus vorherigen Jahren	-		9.662		[68]
4b: davon Patient:innen mit HCC	65%		6.280		[8]
4c: davon Patient:innen im BCLC-Stadium 0 und A	11,8%	34,3%	741	2.154	[75]
4d: davon Patient:innen mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung	50,7%	63,0%	376	1.357	[79, 80]
4e: davon Patient:innen mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	11,9%	46,3%	45	628	[80]
4f: Patient:innen aus Schritt 4b im BCLC-Stadium B	19,4%	56,3%	1.218	3.536	[74, 75]
4g: davon Patient:innen, für die eine lokoregionäre Therapie in Frage kommt	72,4%	89,1%	882	3.151	[76, 77]
4h: davon Patient:innen mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	45,5%	52,0%	401	1.639	[81, 82]

Berechnungsschritt/Population	Anteil in % <sup>a</sup>		Anzahl Patient:innen <sup>b</sup>		Quellen
	Unter- grenze	Ober- grenze	Unter- grenze	Ober- grenze	
4i: Neu erkrankte Patient:innen mit HCC in den BCLC-Stadien 0, A und B mit Rezidiv nach Erstbehandlung, für die eine systemische Therapie in Frage kommt	-		446	2.267	Summe 4e+4h
5a: Zielpopulation	-		2.254	6.478	Summe 3d+4i
5b: davon in der GKV <sup>8</sup>	87,3%		1.968	5.655	[83, 84]
6: davon mit					
<i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A	75,9%		1.494	4.292	[76]
<i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse B	24,1%		474	1.363	
a: Der Wert wurde direkt der Publikation entnommen oder anhand von Werten aus der Publikation ermittelt. b: Selbst berechneter Wert; dargestellt ist der gerundete Wert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

<sup>8</sup> Da es sich um dieselbe Zielpopulation handelt, wurde analog zur Stellungnahme zur STRIDE-Nutzenbewertung das Jahr 2023 als Betrachtungsjahr für die Berechnung verwendet. Bei Berücksichtigung des Betrachtungsjahres 2024 ergibt sich eine geringfügige Zunahme der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation (1.990-5.727).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne vorherige systemische Therapie		1.968-5.655
	davon mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen <sup>a</sup>	1.494-4.292
	<i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse B	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	474-1.363
<p>a: Der adjustierte indirekte Vergleich von Durvalumab Monotherapie gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben und statistische Vorteile in der Sicherheit (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>] und Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse), die allerdings aufgrund möglicher Verzerrung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der in Modul 4 dargestellte adjustierte indirekte Vergleich der Durvalumab Monotherapie gegenüber der vom G-BA für Patient:innen mit *Child-Pugh-Score*-Klasse A festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein Zusatznutzen wird daher nicht beansprucht. Diese Population umfasst 1.494-4.292 Patient:innen in der GKV. Für die Patientenpopulation der erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC mit *Child-Pugh-Score*-Klasse B ohne vorherige systemische Therapie wurde in der systematischen Literatur- und Studienregistersuche keine adäquate direktvergleichende Studie identifiziert. Ein Zusatznutzen wird dementsprechend nicht beansprucht. Diese Population umfasst 474-1.363 Patient:innen in der GKV.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res.* 2021;149:1-61.
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6.
3. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.
4. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023. Kapitel II Neubildungen (C00-D48). 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-c15-c26.htm>. [Zugriff am: 18.10.2023]
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion). Version 4.0. 2023. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_4/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf). [Zugriff am: 23.10.2023]
7. Bornschein J, Schlosser S, Schreyer AG, Müller-Schilling M. Das hepatozelluläre Karzinom. *Der Gastroenterologe.* 2016;11(5):368-82.
8. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=9047910E498E9FD7D0912F77720709BE.internet101?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9047910E498E9FD7D0912F77720709BE.internet101?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 31.10.2023]
9. Giraud J, Chalopin D, Blanc JF, Saleh M. Hepatocellular Carcinoma Immune Landscape and the Potential of Immunotherapies. *Front Immunol.* 2021;12:655697.
10. Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:247-77.
11. Longo V, Brunetti O, Gnoni A, Licchetta A, Delcuratolo S, Memeo R, et al. Emerging role of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10).
12. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(3):267-76.
13. Yang A, Zhu X, Zhang L, Ding Y. Transitioning from NAFLD to MAFLD and MASLD: Consistent prevalence and risk factors in a Chinese cohort. *Journal of Hepatology.* 2023.
14. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). New MASLD Nomenclature. 2023. Verfügbar unter: <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature>. [Zugriff am: 30.10.2023]

15. Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2007;46(1):48-57.
16. Zhang HH, Mei MH, Fei R, Liu F, Wang JH, Liao WJ, et al. Regulatory T cells in chronic hepatitis B patients affect the immunopathogenesis of hepatocellular carcinoma by suppressing the anti-tumour immune responses. *J Viral Hepat*. 2010;17 Suppl 1:34-43.
17. Guo J, Li L, Guo B, Liu D, Shi J, Wu C, et al. Mechanisms of resistance to chemotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2018;7(3):765-81.
18. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Loo N, Asrani SK, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2022.
19. Abedin N, Trojan J. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Gastroenterologie up2date*. 2020;16(03):221-33.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Hepahealth Project Report - Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries. 2018. Verfügbar unter: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPAHEALTH-Report.pdf>. [Zugriff am: 18.10.2023]
21. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827-38.
22. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020;71(1):44-55.
23. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022:1-13.
24. Charach L, Zusmanovitch L, Charach G. Hepatocellular Carcinoma. PART 2: Clinical Presentation and Diagnosis. *EMJ Hepatol*. 2017;5(1):81-8.
25. Sun VC, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(5):759-66.
26. Laube R, Sabih AH, Strasser SI, Lim L, Cigolini M, Liu K. Palliative care in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(3):618-28.
27. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-502.
28. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Survival by Stage. 2022. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html#skipnav>. [Zugriff am: 31.10.2023]
29. Xia Y, Zhang J, Ni X. Diagnosis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus. *Oncol Lett*. 2020;20(4):101.
30. Leitlinienprogramm Onkologie. Patientenleitlinie Leberkrebs. Ein Ratgeber für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). Stand: September 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie\\_Leberkrebs-1930022.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Leberkrebs-1930022.pdf). [Zugriff am: 31.10.2023]

31. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238-iv55.
32. Weerakkody Y, Jones J. Child-Pugh score. Reference article, Radiopaedia.org. 2021. Verfügbar unter: <https://radiopaedia.org/articles/16641>. [Zugriff am: 18.10.2023]
33. Lebertransplantierte Deutschland e.V. Untersuchung und Auswahl der Patienten zur Lebertransplantation. 0000. Verfügbar unter: <https://lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/untersuchung-und-auswahl-der-patienten-zur-lebertransplantation-meld-score>. [Zugriff am: 19.10.2023]
34. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100535.
35. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100347.
36. Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A, Houessinon A. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2016;463:39-44.
37. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
38. Hoffmann K, Büchler MW, Schemmer P. Chirurgische Behandlungsstrategien des hepatozellulären Karzinoms (HCC). *Hepatitis&more.* 2009.
39. Winterhalder R. Die Systemtherapie des hepatozellulären Karzinoms. Aktuelle Optionen und neueste Ansätze. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie.* 2019;4:9-13.
40. Lohitesh K, Chowdhury R, Mukherjee S. Resistance a major hindrance to chemotherapy in hepatocellular carcinoma: an insight. *Cancer Cell Int.* 2018;18(1):44.
41. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2023.
42. Weledji EP, Enow Orock G, Ngowe MN, Nsagha DS. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(3):71-6.
43. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2005;7(1):26-34.
44. Patel N, Yopp AC, Singal AG. Diagnostic delays are common among patients with hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(5):543-9.
45. Graziadei I. Systemische Therapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom. *J Gastroenterol Hepatol Erkr.* 2020;18(3):72-8.
46. Cheng AL, Hsu C, Chan SL, Choo SP, Kudo M. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;72(2):307-19.
47. Boregowda U, Umaphathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(1):1-21.
48. Hsu C, Rimassa L, Sun HC, Vogel A, Kaseb AO. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: evaluation and management of adverse events associated with atezolizumab plus bevacizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211031141.
49. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable

- hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):991-1001.
50. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-73.
  51. Ehmer U. Neue HCC-Therapien: Ist Atezolizumab + Bevacizumab jetzt immer Erstlinie? *HepNet Journal.* 2020;2:10-3.
  52. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(5):541–65.
  53. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 20.2.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1713.htm>. [Zugriff am: 23.11.2023]
  54. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(4\_suppl):379.
  55. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Durvalumab Plus Tremelimumab Significantly Improves Survival for Patients With Advanced Liver Cancer Compared to Sorafenib. 2022. Verfügbar unter: <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/durvalumab-plus-tremelimumab-significantly-improves-survival>. [Zugriff am: 18.01.2023]
  56. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(4):592-6.
  57. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
  58. Sangro B, Chan SL, Kudo M, Kelley RK, Kang Y-K, DeToni EN, et al. Abstract O-28: Adverse Event Profiles And Time to Onset And Resolution With Tremelimumab Plus Durvalumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma in The Phase 3 Himalaya Trial. 16th ILCA Annual Conference 2022; Madrid, Spain. 2022.
  59. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
  60. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
  61. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98-106.
  62. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
  63. Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563-7.
  64. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* 2015;21(1):24-33.
  65. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012;18(24):6580-7.

66. AstraZeneca. D419CC00002: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). Clinical Study Report 2022
67. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage. Leberkarzinom ICD-10 C22.0. Stand: September 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 16.10.2023]
68. AstraZeneca. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
69. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellenaufbau&levelid=1674119348313&acceptscookies=false#astructure>. [Zugriff am: 31.10.2023]
70. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Atezolizumab (Tecentriq®). Modul 3 A. Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4209/2020-11-19\\_Modul3A\\_Atezolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4209/2020-11-19_Modul3A_Atezolizumab.pdf). [Zugriff am: 23.10.2023]
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1061. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-603.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf). [Zugriff am: 23.10.2023]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4840/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-603\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4840/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_BAnz.pdf). [Zugriff am: 23.10.2023]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-603\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.10.2023]
74. Ganslmayer M, Hagel A, Dauth W, Zopf S, Strobel D, Müller V, et al. A large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre: aetiology and prognosis now and in a historical cohort. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13900.
75. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T, Lappas K, Graen N, Kunstmann I, et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(10):1730-8.

76. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65(6):1140-7.
77. Geschwind JF, Kudo M, Marrero JA, Venook AP, Chen XP, Bronowicki JP, et al. TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON. *Radiology.* 2016;279(2):630-40.
78. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):279-89.
79. Gory I, Fink M, Bell S, Gow P, Nicoll A, Knight V, et al. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(5):567-76.
80. Hocquet A, Balageas P, Laurent C, Blanc JF, Frulio N, Salut C, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(7):749-57.
81. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB, Cabrera J, Pleguezuelo M, Ayllón MD, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1153-61.
82. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A, et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology.* 2012;55(5):1432-42.
83. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 16.10.2023]
84. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	1x1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen	13 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A oder keiner Leberzirrhose (Erstlinie)	<b>Atezolizumab</b>		
		1x1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		oder 1x840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen	26,1 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		oder 1x1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen	13,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<b>Bevacizumab</b>		
		1x15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle 3 Wochen	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse B (Erstlinie)	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab Monotherapie**

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab (IMFINZI®) als Monotherapie angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC. Die empfohlene Dosis beträgt 1.500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität [2].

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab**

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosis von Atezolizumab beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen, 1.200 mg, einmal alle drei Wochen, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen und wird als intravenöse Infusion verabreicht [3].

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Bevacizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung für Atezolizumab in Anwendung als Kombinationstherapie bei HCC in der Fachinformation von Atezolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle drei Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität fortzuführen [3].

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	1x1.500 mg Durvalumab alle 4 Wochen	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A oder keiner Leberzirrhose (Erstlinie)	<b>Atezolizumab</b>	
		1x1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen	17,4
		oder 1x840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen	26,1
		oder 1x1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen	13,0
		<b>Bevacizumab</b>	
		1x15 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle 3 Wochen	17,4
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse B (Erstlinie)	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	13 <sup>a</sup>	1.500 mg Durvalumab =3x Infusionslösungskonzentrat à 500 mg	13 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =39 Durchstechflaschen à 500 mg Durvalumab =19.500 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A oder keiner Leberzirrhose (Erstlinie)	<b>Atezolizumab</b>		
		17,4 <sup>a</sup>	1.200 mg Atezolizumab =1x Infusionslösungskonzentrat à 1.200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.200 mg Atezolizumab =17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg Atezolizumab =20.880 mg
		26,1 <sup>a</sup>	840 mg Atezolizumab =1x Infusionslösungskonzentrat à 840 mg	26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 840 mg Atezolizumab =26,1 Durchstechflaschen à 840 mg Atezolizumab =21.924 mg
		13,0 <sup>a</sup>	1.680 mg Atezolizumab =2x Infusionslösungskonzentrat à 840 mg	13,0 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 840 mg Atezolizumab =26,0 Durchstechflaschen à 840 mg Atezolizumab =21.840 mg

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab Monotherapie

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

Die Gabe von Durvalumab in einer Dosierung von 1.500 mg erfolgt als intravenöse Infusion alle vier Wochen über 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Bei einer Anzahl von 13 Zyklen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 19.500 mg Durvalumab.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab**

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in wird auf die offiziellen Angaben zur Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Fachinformation von Atezolizumab zurückgegriffen [3].

Die empfohlene Dosis von Atezolizumab beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen, 1.200 mg, einmal alle drei Wochen, oder 1.680 mg, einmal alle vier Wochen und wird intravenös verabreicht. Es gibt zwei Packungsgrößen für Atezolizumab: Eine Durchstechflasche à 840 mg und eine Durchstechflasche à 1.200 mg. Für die Dosierung von 1.200 mg einmal alle drei Wochen ergibt sich bei 17,4 Zyklen ein Jahresverbrauch von 20.880 mg Atezolizumab (17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.200 mg Atezolizumab); für die Dosierung von 840 mg einmal alle zwei Wochen ergibt sich bei 26,1 Zyklen ein Jahresverbrauch von 21.924 mg (26,1 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 840 mg Atezolizumab) und für die Dosierung von 1.680 mg einmal alle vier Wochen ergibt sich bei 13,0 Zyklen ein Jahresverbrauch von 21.840 mg (13,0 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 840 mg Atezolizumab) [3]. Die empfohlene Dosis von Bevacizumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg [4] lassen sich 1.165,5 mg Bevacizumab pro Gabe berechnen, was 3 Durchstechflaschen à 400 mg Bevacizumab entspricht. Daraus ergibt sich bei einer Anzahl von 17,4 Zyklen ein Jahresverbrauch von 20.880 mg Bevacizumab.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Durvalumab (IMFINZI® 500 mg Infusionslösungskonzentrat)	2.167,38 €	1.958,83 € (2.167,38 € - 206,55 € <sup>a</sup> - 2,00 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Atezolizumab (TECENTRIQ® 1.200 mg Durchstechflasche)	4.129,23 €	3.728,61 € (4.129,23 € - 398,62 € <sup>a</sup> - 2,00 € <sup>b</sup> )
Atezolizumab (TECENTRIQ® 840 mg Durchstechflasche)	2.907,75 €	2.626,72 € (2.907,75 € - 279,03 € <sup>a</sup> - 2,00 € <sup>b</sup> )
Bevacizumab (AYBINTIO® 400 mg Durchstechflasche)	1.553,33 €	1.404,90 € (1.553,33 € - 146,43 € <sup>a</sup> - 2,00 € <sup>b</sup> )
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. Nach § 130a SGB V Absatz 1b beträgt der Herstellerrabatt abweichend von Absatz 1 Satz 1 für den Zeitraum vom 01. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023 12% des Herstellerabgabepreises.</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. Nach § 130 SGB V Absatz 1a beträgt der Apothekenrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel abweichend von Absatz 1 für den Zeitraum vom 01. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 2,00 €.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-12 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage der Lauer-Taxe mit dem Stand 15. Oktober 2023 dar.

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-11) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-12) wurden zunächst die jährlichen Kosten der jeweiligen Arzneimitteltherapien ermittelt.

#### **Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab**

Der Apothekenabgabepreis von IMFINZI® (Durvalumab, 50 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 500 mg Durvalumab 2.167,38 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.958,83 € pro Durchstechflasche à 10 ml mit 500 mg Durvalumab.

#### **Angaben zu Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab**

Der Apothekenabgabepreis von TECENTRIQ® (Atezolizumab, 1.200 mg) beträgt für eine Durchstechflasche 4.129,23 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.728,61 € pro Durchstechflasche à 20 ml mit 1.200 mg Atezolizumab.

Der Apothekenabgabepreis von TECENTRIQ® (Atezolizumab, 840 mg) beträgt für eine Durchstechflasche 2.907,75 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 2.626,72 € pro Durchstechflasche à 14 ml mit 840 mg Atezolizumab.

Der Apothekenabgabepreis von AYBINTIO® (Bevacizumab, 25 mg/ml) beträgt für eine Durchstechflasche mit 400 mg Bevacizumab 1.553,33 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.404,90 € pro Durchstechflasche à 16 ml mit 400 mg Bevacizumab.

#### **Angaben zu Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

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

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	13
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A oder keiner Leberzirrhose (Erstlinie)	<b>1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen</b>		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	34,8
		Kosten für eine Ösophago-Gastro-duodenoskopie (EBM-Ziffer 13400) <sup>a</sup>	1	1
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) <sup>c</sup>	1	16,4
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b,c</sup>	1	1
		<b>840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen</b>		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	43,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400) <sup>a</sup>	1	1
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) <sup>c</sup>	1	9
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>c</sup>	1	25
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b,c</sup>	1	1
		<b>1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen</b>		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	30,4
		Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400) <sup>a</sup>	1	1
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) <sup>c</sup>	1	5
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>c</sup>	1	20
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b,c</sup>	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse B (Erstlinie)	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab sollte vor Beginn der Behandlung ein Screening auf Ösophagusvarizen durchgeführt werden. Diese Leistung fällt einmalig zu Behandlungsbeginn an und ist in Folgejahren nicht zu berücksichtigen [3].</p> <p>b: Laut Fachinformation von Atezolizumab muss die Initialdosis über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen [3]. Laut Fachinformation von Bevacizumab sollte die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen [5].</p> <p>c: Zur Ermittlung der Anzahl an Zyklen für die jeweiligen Infusionen siehe Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab wird bei einer Kombinationstherapie mit Bevacizumab vor Beginn der Behandlung ein Screening auf Ösophagusvarizen empfohlen [3]. Diese Leistung fällt einmalig zu Behandlungsbeginn an und ist in Folgejahren nicht zu berücksichtigen.

Entsprechend den Fachinformationen von Durvalumab Monotherapie, Atezolizumab und Bevacizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig [2, 3].

Die Behandlungen mit Durvalumab Monotherapie, Atezolizumab und Bevacizumab erfolgen als intravenöse Infusionen.

Durvalumab Monotherapie wird alle vier Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht [2].

Die Gabe von Atezolizumab erfolgt je nach Dosierung alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder alle vier Wochen. Bevacizumab wird alle drei Wochen verabreicht.

Atezolizumab und Bevacizumab werden bei initialer Gabe über einen Zeitraum von 60 Minuten bzw. 90 Minuten verabreicht. Dementsprechend wird für den ersten Zyklus von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab die praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden veranschlagt (EBM-Ziffer 01510), in der die beiden Wirkstoffe in einer Sitzung als getrennte Infusionen nacheinander verabreicht werden.

Bei guter Verträglichkeit können die Infusionszeiten bei beiden Wirkstoffen für die folgenden Zyklen verkürzt werden. Bei Bevacizumab kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen, bei guter Verträglichkeit können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen. Für Atezolizumab kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen, wenn die erste Infusion gut vertragen wird.

Erfolgt die Gabe von Atezolizumab alle drei Wochen, können die jeweiligen Infusionen für Atezolizumab und Bevacizumab in einer Sitzung verabreicht werden, sodass für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab in der Summe für die restlichen Gaben Infusionszeiten zwischen 60-120 Minuten anfallen. Dementsprechend werden Infusionszeiten mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten veranschlagt (EBM-Ziffer 02101) [3].

Bei der Verabreichung von Atezolizumab alle zwei oder alle vier Wochen erfolgt die Gabe von Atezolizumab und Bevacizumab teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe Tabelle 3-14). Erfolgt die Gabe zum gleichen Zeitpunkt, fallen Infusionszeiten von 60-120 Minuten an (EBM-Ziffer 02101). Erfolgt zu einem Zeitpunkt nur die Gabe von Atezolizumab oder Bevacizumab, ist für Bevacizumab in Zyklus 2 eine Infusionszeit von 60 Minuten zu berücksichtigen (EBM-Ziffer 02101), für alle anderen Gaben fallen für Atezolizumab und Bevacizumab Infusionsdauern von 30 Minuten an (EBM-Ziffer 02100).

Die Angaben zu den Infusionszeitpunkten und der Infusionsdauer wurden für die weiteren Berechnungen herangezogen (Tabelle 3-13, Tabelle 3-15, Tabelle 3-17). Die Kosten der Infusion wurden bei Gabe der Kombination von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab am selben Tag einmal angerechnet, wobei die kombinierte Infusionszeit berücksichtigt wurde.

Tabelle 3-14: Infusionszeitpunkte und -dauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über 52 Wochen

Woche	Bevacizumab alle 3 Wochen <sup>a</sup>	Atezolizumab alle 2 Wochen <sup>a</sup>	Atezolizumab alle 4 Wochen <sup>a</sup>
1	x (Infusionsdauer 90 Minuten)	x (Infusionsdauer 60 Minuten)	x (Infusionsdauer 60 Minuten)
2			
3		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
4	x (Infusionsdauer 60 Minuten)		
5		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
6			
7	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
8			
9		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
10	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
11		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
12			
13	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
14			
15		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
16	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
17		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
18			
19	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
20			
21		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
22	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
23		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
24			
25	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
26			
27		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
28	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
29		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
30			
31	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
32			
33		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
34	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
35		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
36			
37	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
38			
39		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	

Woche	Bevacizumab alle 3 Wochen <sup>a</sup>	Atezolizumab alle 2 Wochen <sup>a</sup>	Atezolizumab alle 4 Wochen <sup>a</sup>
40	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
41		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
42			
43	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
44			
45		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
46	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		
47		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
48			
49	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)	x (Infusionsdauer 30 Minuten)
50			
51		x (Infusionsdauer 30 Minuten)	
52	x (Infusionsdauer 30 Minuten)		

a: Zur Ermittlung der Anzahl an Infusionen für weitere Berechnungen wurden die oben aufgeführten Gaben, bezogen auf 52 Wochen, summiert. Daraus ergeben sich Abweichungen im Vergleich zu einer standardisierten Berechnung basierend auf 365 Tagen.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gemäß Fachinformation (Zusammenfassung der Anzahl an Infusionen entsprechend den jeweiligen EBM-Ziffern)

	<b>1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen Bevacizumab alle 3 Wochen</b>	<b>840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen Bevacizumab alle 3 Wochen<sup>a</sup></b>	<b>1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen Bevacizumab alle 3 Wochen<sup>a</sup></b>
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x (Zyklus 1)  Bevacizumab+Atezolizumab: 90 Minuten + 60 Minuten	1x (Zyklus 1)  Bevacizumab+Atezolizumab: 90 Minuten + 60 Minuten	1x (Zyklus 1)  Bevacizumab+Atezolizumab: 90 Minuten + 60 Minuten
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	16,4 x (alle weiteren Zyklen)  Bevacizumab+Atezolizumab (Zyklus 2): 60 Minuten + 30 Minuten Bevacizumab+Atezolizumab (weitere Zyklen): 30 Minuten + 30 Minuten	9x  Bevacizumab: 1x alleinige Gabe, 60 Minuten (Zyklus 2) Bevacizumab+Atezolizumab: 8x 30 Minuten + 30 Minuten	5x  Bevacizumab: 1x alleinige Gabe, 60 Minuten (Zyklus 2) Bevacizumab+Atezolizumab: 4x 30 Minuten + 30 Minuten

	<b>1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen Bevacizumab alle 3 Wochen</b>	<b>840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen Bevacizumab alle 3 Wochen<sup>a</sup></b>	<b>1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen Bevacizumab alle 3 Wochen<sup>a</sup></b>
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	-	25x  Bevacizumab: 8x alleinige Gabe, 30 Minuten Atezolizumab: 17x alleinige Gabe, 30 Minuten	20x  Bevacizumab: 12x alleinige Gabe, 30 Minuten Atezolizumab: 8x alleinige Gabe, 30 Minuten
<p>Die Kosten der Infusionen wurden bei Gabe der Kombination Atezolizumab mit Bevacizumab am selben Tag einmal angerechnet, wobei die kombinierte Infusionszeit veranschlagt wurde.</p> <p>a: Basierend auf den in Tabelle 3-14 dargestellten Infusionen (bzw. Infusionsdauern) in Abhängigkeit des jeweiligen Therapie-Regimes (bezogen auf 52 Wochen).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400)	100,90 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	50,91 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

### **Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die entsprechende Ziffer aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und

aufgeführt. Die Ösophago-Gastroduodenoskopie ist gemäß EBM-Ziffer 13400 mit 100,90 € abzurechnen. Die Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mind. 60 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02101 mit 18,96 € abzurechnen. Für die Infusion mit einer Dauer von mind. 10 Minuten betragen die Kosten gemäß EBM-Ziffer 02100 7,70 €. Die praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden ist gemäß EBM-Ziffer 01510 mit 50,91 € abzurechnen [6].

Entsprechend den Fachinformationen werden sowohl Durvalumab als auch Atezolizumab und Bevacizumab als Infusion verabreicht. Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bei jeder Verabreichung Kosten von 100,00 € berechnet [7].

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.300,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	246,48 €
<b>Summe:</b>			<b>1.546,48 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> - Klasse A oder keiner Leberzirrhose (Erstlinie)	<b>1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen</b>		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3.480,00 €	
		Kosten für eine Ösophago- Gastroduo- denoskopie (EBM- Ziffer 13400) <sup>a</sup>	100,90 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) <sup>c</sup>	310,94 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b,c</sup>	50,91 €	
		<b>Summe:</b>		<b>3.942,75 €</b>
		<b>840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen</b>		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	4.350 €	
		Kosten für eine Ösophago- Gastroduo- denoskopie (EBM-Ziffer 13400) <sup>a</sup>	100,90 €	
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) <sup>c</sup>	170,64 €	
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>c</sup>	192,50 €	
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b,c</sup>	50,91 €	
		<b>Summe:</b>		<b>4.864,95 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<b>1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen</b>	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3.040,0 €
		Kosten für eine Ösophago- Gastroduodeno- skopie (EBM-Ziffer 13400) <sup>a</sup>	100,90 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) <sup>c</sup>	94,80 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>c</sup>	154,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b,c</sup>	50,91 €
		<b>Summe:</b>	<b>3.440,61 €</b>
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> - Klasse B (Erstlinie)	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>Zur Berechnung der Kosten der Infusionen wurde die Reduktion der Infusionsdauer bei guter Verträglichkeit gemäß den Fachinformationen berücksichtigt. Erfolgt keine Reduktion der Infusionsdauer, ergeben sich entsprechend höhere Kosten.</p> <p>a: Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab sollte vor Beginn der Behandlung ein Screening auf Ösophagusvarizen durchgeführt werden. Diese Leistung fällt einmalig zu Behandlungsbeginn an.</p> <p>b: Laut Fachinformation von Atezolizumab muss die Initialdosis über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen [3]. Laut Fachinformation von Bevacizumab sollte die initiale Dosis über einen Zeitraum von 90 Minuten als i. v. Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Wenn auch die 60-Minuten-Infusion gut vertragen wird, können alle folgenden Infusionen über 30 Minuten erfolgen [5].</p> <p>c: Zur Ermittlung der Zyklenanzahl der jeweiligen Infusion siehe Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinie)	76.394,37 €	246,48 €	1.300,00 €	77.940,85 €
<b>Summe:</b>					<b>77.940,85 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse A oder keiner Leberzirrhose (Erstlinie)	<b>1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen</b>				
		64.877,81 € (Atezolizumab)	462,75 €	3.480,00 €	142.156,34 €	
		73.335,78 € (Bevacizumab)				
		Summe:				142.156,34 €
		<b>840 mg Atezolizumab alle 2 Wochen</b>				
		68.557,39 € (Atezolizumab)	514,95 €	4.350,00 €	146.758,12 €	
		73.335,78 € (Bevacizumab)				
		Summe:				146.758,12 €
		<b>1.680 mg Atezolizumab alle 4 Wochen</b>				
		68.294,72 € (Atezolizumab)	400,61 €	3.040,00 €	145.071,11 €	
		73.335,78 € (Bevacizumab)				
		Summe:				145.071,11 €
<b>Spanne</b>					<b>142.156,34 € - 146.758,12 €</b>	
BSC	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit <i>Child-Pugh-Score</i> -Klasse B (Erstlinie)	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>a</sup>				
<p>a: Der G-BA versteht <i>Best-Supportive-Care</i> als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [8]. Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten können sich die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Aufgrund dessen werden die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten [1]</p>						

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In den letzten Jahren wurden Fortschritte in der systemischen Therapie des HCC erzielt, sodass mittlerweile auch IO-basierte Kombinationstherapien für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen. Mit Durvalumab Monotherapie steht nun eine weitere Behandlungsoption für Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC zur Verfügung.

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

#### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation ist Durvalumab bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat [Ph.Eur.], Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [2].

Es ist anzunehmen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Kontraindikation nicht für eine Therapie mit Durvalumab Monotherapie geeignet ist.

#### **Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**

In der zulassungsrelevanten HIMALAYA-Studie haben 8,2% der Patient:innen im Studienarm Durvalumab Monotherapie und 16,8% der Patient:innen im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4 A).

#### **Patientenpräferenzen**

Es besteht die Möglichkeit, dass Patient:innen die Behandlung mit Durvalumab Monotherapie aufgrund patientenindividueller Entscheidungen, beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder aufgrund persönlicher Präferenz (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe) ablehnen. Es

ist anzunehmen, dass nur wenige Patient:innen die Durvalumab Monotherapie aufgrund individueller Entscheidungen ablehnen.

### **Marktanteil (ambulant/stationär)**

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Durvalumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Es wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patient:innen ambulant versorgt wird.

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

Da eine valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich ist, kann der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Informationen zur Dosierung und zum Therapieschema wurden der jeweilige Fachinformation entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version). Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen.

Alle Quellen sind im Anschluss an die entsprechenden Aussagen zitiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2023.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 840mg/1.200mg. Stand: August 2023.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand 27. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>. [Zugriff am: 18.10.2023]
5. Samsung Bioepis NL B. V. Fachinformation Aybintio®. Stand: März 2023.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 01. Oktober. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 31.10.2023]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-832\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf). [Zugriff am: 18.10.2023]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-413 Durvalumab/Tremelimumab zur Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms. 2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von IMFINZI® entnommen und beziehen sich primär auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet [1]. Weiterführende Informationen über alle Anwendungsgebiete von IMFINZI® sind der Fachinformation zu entnehmen.

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

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

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMFINZI® als Monotherapie und IMFINZI® als Kombinationstherapie ist in Tabelle 3-19 dargestellt. IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis von IMFINZI®

Indikation	Empfohlene IMFINZI®-Dosis	Behandlungsdauer
<b>Monotherapie</b>		
HCC	1.500 mg alle 4 Wochen <sup>a</sup>	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
<b>Kombinationstherapie</b>		
HCC	IMFINZI® 1.500 mg <sup>k</sup> wird in Kombination mit 300 mg <sup>k</sup> Tremelimumab als Einzeldosis in Zyklus 1/Tag 1 angewendet, gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
<p>a: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend IMFINZI® 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.</p> <p>b: HCC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI®, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat.</p>		

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich, siehe Tabelle 3-20.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-20 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Anwendung in Kombination mit Tremelimumab, siehe auch die Fachinformation für Tremelimumab.

Tabelle 3-20: Behandlungsmodifikationen und Empfehlungen zum Umgang mit IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST > 3 – ≤ 5-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 – ≤ 3-fach ULN	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	ALT oder AST > 5 – ≤ 10-fach ULN	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	Gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN <sup>b</sup>	Dauerhaftes Absetzen	
	ALT oder AST > 10-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3-fach ULN		

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) <sup>c</sup>	ALT oder AST > 2,5 – ≤ 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	ALT oder AST > 5 – 7-fach BLV und ≤ 20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5 – 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN und Gesamtbilirubin > 1,5 – < 2-fach ULN <sup>b</sup>	IMFINZI <sup>®</sup> aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen	
	ALT oder AST > 7-fach BLV oder > 20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt oder Bilirubin > 3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 für IMFINZI <sup>®</sup> -Monotherapie	Dosis aussetzen	
	Grad 3 für IMFINZI <sup>®</sup> + Tremelimumab	Dauerhaftes Absetzen	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Darmperforation <sup>d</sup>	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen	Umgehende Konsultation eines Chirurgen, wenn der Verdacht auf eine Darmperforation besteht
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2 – 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil	Symptomatische Behandlung, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>	<b>Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt</b>
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2 – 4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Grad 2 – 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung und einer Hormonersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelter Typ1-Diabetesmellitus	Grad 2 – 4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Behandlung mit Insulin bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5 – 3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3 – 6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für >1 Woche	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3		
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung <sup>e</sup>
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen <sup>f</sup>	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	

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

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad<sup>a</sup></b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>	<b>Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt</b>
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil	
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte transverse Myelitis	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2 – 4	Dauerhaftes Absetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	

Nebenwirkungen	Schweregrad <sup>a</sup>	Anpassung der Behandlung	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis $\leq$ Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen <sup>g</sup>	

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

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

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

d: Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab assoziiert.

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

f: Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI<sup>®</sup>, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Beurteilung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ätiologien erfolgen. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit IMFINZI<sup>®</sup> und/oder Tremelimumab ausgesetzt und eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden. Falls eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, sollte eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder eine Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva erwogen werden. Nach Verbesserung auf  $\leq$  Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI<sup>®</sup> und/oder Tremelimumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf  $\leq$  Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq$  10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI<sup>®</sup> und Tremelimumab sollten bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 (schwerwiegend) und bei allen immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 4 (lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen kontrolliert werden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI<sup>®</sup> empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI<sup>®</sup> ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor<sup>9</sup>.

### ***Art der Anwendung***

IMFINZI<sup>®</sup> ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

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

#### *IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab*

Wenn IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab gegeben wird, wird Tremelimumab vor IMFINZI<sup>®</sup> am selben Tag gegeben. IMFINZI<sup>®</sup> und Tremelimumab werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. Für Informationen zur Dosierung von Tremelimumab ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

---

<sup>9</sup> Daten zur pädiatrischen Anwendung in anderen Indikationen werden derzeit in einem laufenden Verfahren evaluiert.

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

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

***Immunvermittelte Pneumonitis***

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

***Pneumonitis und Strahlenpneumonitis***

Strahlenpneumonitis wird häufig bei Patienten beobachtet, die eine Bestrahlungstherapie der Lunge erhalten. Das klinische Bild einer Pneumonitis und einer Strahlenpneumonitis ist sehr ähnlich. In der PACIFIC-Studie trat bei Patienten, die eine Behandlung mit mindestens 2 Zyklen einer simultanen Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor dem Beginn der Studie abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis auf. Dies betraf 161 (33,9 %) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe und 58 (24,8 %) Patienten in der Placebo-Gruppe, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4 % vs. 3,0 %) und des Grads 5 (1,1 % vs. 1,7 %).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen, behandelt werden.

***Immunvermittelte Hepatitis***

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

***Immunvermittelte Kolitis***

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Perforation des Darms sowie Perforation des Dickdarms

traten bei Patienten unter Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Immunvermittelte Endokrinopathien***

#### *Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis*

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollte wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

#### *Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz*

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

#### *Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus*

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

#### *Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz*

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

### ***Immunvermittelte Nephritis***

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Immunvermittelter Hautausschlag***

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Immunvermittelte Myokarditis***

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

### ***Immunvermittelte Pankreatitis***

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

### ***Infusionsbezogene Reaktionen***

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht werden. Schwere infusionsbezogene Reaktionen wurden bei Patienten unter IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der

Fachinformation). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

### ***Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten***

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-*Performance*-Status  $\geq 2$  zu Studienbeginn; aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI®. Aufgrund fehlender Daten sollte Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Die Sicherheit bei gleichzeitiger prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI) und Anwendung von IMFINZI® bei Patienten mit ES-SCLC ist nicht bekannt.

Für weitere Informationen zu den Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

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

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

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK)-Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Chemotherapie wurden im Rahmen der CASPIAN-Studie bewertet und es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Durvalumab keine Auswirkungen auf die PK von Etoposid, Carboplatin oder Cisplatin hatte. Darüber hinaus hatte – basierend auf einer PK-Populationsanalyse – eine gleichzeitige Chemotherapie keine bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Durvalumab. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie wurden im Rahmen der POSEIDON-Studie bewertet und es

zeigten sich bei gleichzeitiger Behandlung keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Tremelimumab, Durvalumab, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

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

#### ***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtigkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

#### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

#### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen von Durvalumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor.

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

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

## Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

#### *IMFINZI® als Monotherapie*

Die Sicherheit von IMFINZI® als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 4.045 Patienten mit verschiedenen Tumorarten. Die Anwendung von IMFINZI® erfolgte in der Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1.500 mg alle 4 Wochen. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Husten/produktiver Husten (18,7 %), Diarrhö (16,1 %), Hautausschlag (15,5 %), Arthralgie (13,8 %), Pyrexie (13,0 %), Abdominalschmerzen (13,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (12,1 %), Pruritus (11,4 %) und Hypothyreose (10,9 %). Die häufigsten (> 2 %) NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad  $\geq 3$  Nebenwirkungen waren Pneumonie (3,6 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,9 %).

IMFINZI® wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonitis (0,9 %) und Pneumonie (0,7 %).

IMFINZI® wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 13,0 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung führten, waren Pneumonie (2,2 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,2 %).

Die Sicherheit von IMFINZI® als Monotherapie bei Patienten, die wegen eines HCC behandelt wurden, basiert auf Daten von 492 Patienten und entsprach dem Gesamtsicherheitsprofil des Datenpools für die IMFINZI®-Monotherapie (N = 4.045 Patienten). Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren AST erhöht/ALT erhöht (20,3 %), Abdominalschmerzen (17,9 %), Diarrhö (15,9 %), Pruritus (15,4 %) und Hautausschlag (15,2 %). Die häufigsten (> 2 %) Nebenwirkungen des Grads > 3 waren AST erhöht/ALT erhöht (8,1 %) und Abdominalschmerzen (2,2 %).

IMFINZI® wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren AST erhöht/ALT erhöht (0,8 %) und Hepatitis (0,6 %).

IMFINZI® wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,6 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkung, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung der Medikation führte, war AST erhöht/ALT erhöht (5,9 %).

#### *IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg*

Die Sicherheit von IMFINZI® gegeben in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg basiert auf gepoolten Daten (HCC-Pool) von 462 HCC-Patienten aus der HIMALAYA-Studie und einer weiteren Studie, der Studie 22. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Hautausschlag (32,5 %), Pruritus (25,5 %), Diarrhö (25,3 %),

Abdominalschmerzen (19,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (18,0 %), Pyrexie (13,9 %), Hypothyreose (13,0 %), Husten/produktiver Husten (10,8 %), peripheres Ödem (10,4 %) und erhöhte Lipase (10,0 %) (siehe Tabelle 3-22). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE Grad  $\geq 3$ ) waren erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (8,9 %), erhöhte Lipase (7,1 %), erhöhte Amylase (4,3 %) und Diarrhö (3,9 %).

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

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

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

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Tabelle 3-21 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im gepoolten Sicherheitsdatensatz der IMFINZI®-Monotherapie (N = 4.045) sowie für Patienten, die mit IMFINZI® in Kombination mit Chemotherapie (N = 603) behandelt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI®

	<b>IMFINZI® als Monotherapie</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>
Häufig	Pneumonie <sup>b,c</sup> , Influenza, orale Candidose, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>	
Selten	Immunthrombozytopenie <sup>c</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypothyreose <sup>c</sup>
Häufig	Hyperthyreose <sup>f</sup>
Gelegentlich	Thyreoiditis <sup>g</sup> , Nebenniereninsuffizienz
Selten	Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus

	<b>IMFINZI® als Monotherapie</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Selten	Myasthenia gravis, Meningitis <sup>h</sup>
Nicht bekannt	Nichtinfektiöse Enzephalitis <sup>i</sup> , Guillain-Barré-Syndrom, transverse Myelitis <sup>j</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myokarditis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis <sup>c</sup> , Dysphonie
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen <sup>k</sup>
Gelegentlich	Kolitis <sup>l</sup> , Pankreatitis <sup>m</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Hepatitis <sup>c,n</sup> Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht <sup>c,o</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>p</sup> , Pruritus
Häufig	Nachtschweiß
Gelegentlich	Dermatitis, Psoriasis, Pemphigoid <sup>q</sup>
<b>Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis
Selten	Polymyositis <sup>f</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis <sup>s</sup>
Selten	Nichtinfektiöse Zystitis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Pyrexie
Häufig	Peripheres Ödem <sup>t</sup>

	<b>IMFINZI® als Monotherapie</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	Infusionsbezogene Reaktion <sup>u</sup>
<p>Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Durvalumab allein zurückzuführen, sondern können auch durch die zugrunde liegende Erkrankung oder durch andere Arzneimittel bedingt sein, die in Kombination angewendet werden.</p> <p>a: umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.</p> <p>b: umfasst <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, Candida-Pneumonie und Legionellen-Pneumonie.</p> <p>c: einschließlich tödlichen Ausgangs.</p> <p>d: umfasst Gingivitis, orale Infektion, Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>e: umfasst autoimmune Hypothyreose, Hypothyreose, immunvermittelte Hypothyreose, erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.</p> <p>f: umfasst Hyperthyreose, Morbus Basedow, immunvermittelte Hyperthyreose und erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.</p> <p>g: umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.</p> <p>h: umfasst Meningitis und nichtinfektiöse Meningitis.</p> <p>i: berichtete Häufigkeit aus von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten und umfasst tödlichen Ausgang.</p> <p>j: Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet.</p> <p>k: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>l: umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.</p> <p>m: umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.</p> <p>n: umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.</p> <p>o: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>p: umfasst erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.</p> <p>q: umfasst Pemphigoid, bullöse Dermatitis und Pemphigus. Aus abgeschlossenen und laufenden Studien wird die Häufigkeit als gelegentlich angegeben.</p> <p>r: Polymyositis (tödlich) wurde bei einem Patienten beobachtet, der mit IMFINZI® im Rahmen einer laufenden gesponserten klinischen Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes behandelt wurde.</p> <p>s: umfasst autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.</p> <p>t: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.</p> <p>u: umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria mit Einsetzen am Tag der Anwendung oder 1 Tag nach der Anwendung.</p>	

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab

<b>IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg</b>	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup> , Pneumonie <sup>b</sup> , Influenza, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen <sup>c</sup>
Gelegentlich	Orale Candidose
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>	
Nicht bekannt	Immunthrombozytopenie <sup>d</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypothyreose <sup>c</sup>
Häufig	Hyperthyreose <sup>f</sup> , Thyreoiditis <sup>g</sup> , Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Hypophyseninsuffizienz/ Hypophysitis
Nicht bekannt	Diabetes insipidus <sup>d</sup> , Typ-1-Diabetes-mellitus <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	Myasthenia gravis, Meningitis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myokarditis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis <sup>h</sup>
Gelegentlich	Dysphonie, Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen <sup>i</sup>
Häufig	Erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Kolitis <sup>j</sup> , Pankreatitis <sup>k</sup>
Nicht bekannt	Perforation des Darms <sup>d</sup> , Perforation des Dickdarms <sup>d</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht <sup>l</sup>
Häufig	Hepatitis <sup>m</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>n</sup> , Pruritus
Häufig	Dermatitis <sup>o</sup> , Nachtschweiß
Gelegentlich	Pemphigoid
<b>Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis, Polymyositis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis <sup>p</sup>
Nicht bekannt	Nichtinfektiöse Zystitis <sup>d</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Pyrexie, peripheres Ödem <sup>q</sup>

	<b>IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	Infusionsbezogene Reaktion <sup>f</sup>
<p>a: umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.</p> <p>b: umfasst <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie, Pneumonie und bakterielle Pneumonie.</p> <p>c: umfasst Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.</p> <p>d: Nebenwirkung wurde nicht im HCC-Pool beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien mit IMFINZI® oder IMFINZI® + Tremelimumab behandelt wurden.</p> <p>e: umfasst erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.</p> <p>f: umfasst vermindertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon und Hyperthyreose.</p> <p>g: umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.</p> <p>h: umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.</p> <p>i: umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.</p> <p>j: umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.</p> <p>k: umfasst autoimmune Pankreatitis, Pankreatitis und akute Pankreatitis.</p> <p>l: umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.</p> <p>m: umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität, akute Hepatitis und immunvermittelte Hepatitis.</p> <p>n: umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.</p> <p>o: umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.</p> <p>p: umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.</p> <p>q: umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.</p> <p>r: umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.</p>	

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

IMFINZI® ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Anpassung der Behandlung ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln die kombinierten Sicherheitsdaten der IMFINZI®-Monotherapie von 4.045 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und weitere Studien an Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Indikationen, für die Durvalumab nicht zugelassen ist, umfassen. IMFINZI® wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1.500 mg alle 3 oder 4 Wochen angewendet.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2.280 Patienten, die IMFINZI® 20 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 1 mg/kg oder IMFINZI® 1.500 mg in Kombination mit Tremelimumab 75 mg alle 4 Wochen erhielten. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab beobachtet wurden.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln auch die kombinierten Sicherheitsdaten von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab 300 mg von 462 Patienten mit HCC (des HCC-Pools) wider. In diesen beiden Studien wurde IMFINZI® in

einer Dosierung von 1.500 mg in Kombination mit 300 mg Tremelimumab alle 4 Wochen angewendet.

Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation beschrieben.

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI<sup>®</sup>-Monotherapie (n = 4.045, verschiedene Tumorarten) hatten 103 Patienten (2,5 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 27 Patienten (0,7 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 2 Patienten (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,2 %) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 2–814 Tage). Fünfundsiebzig der 103 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclosporin. Bei 40 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI<sup>®</sup> abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 61 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie eine simultane Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (10,7 %) im Vergleich zu den anderen Patienten der kombinierten Sicherheitsdaten (1,0 %).

In der PACIFIC-Studie (n = 475 im IMFINZI<sup>®</sup>-Arm und n = 234 im Placebo-Arm) kam es bei 47 Patienten (9,9 %) der mit IMFINZI<sup>®</sup> behandelten Gruppe und 14 Patienten (6,0 %) der Placebo-Gruppe zu einer immunvermittelten Pneumonitis. Bei 9 Patienten (1,9 %) unter IMFINZI<sup>®</sup> im Vergleich zu 6 Patienten (2,6 %) unter Placebo handelte es sich um eine Pneumonitis des Grads 3 und bei 4 Patienten (0,8 %) unter IMFINZI<sup>®</sup> im Vergleich zu 3 Patienten (1,3 %) unter Placebo um eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug in der mit IMFINZI<sup>®</sup> behandelten Gruppe 46 Tage (Bereich: 2–342 Tage) im Vergleich zu 57 Tagen (Bereich: 26–253 Tage) in der Placebo-Gruppe. In der mit IMFINZI<sup>®</sup> behandelten Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 30 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. In der Placebo-Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 12 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclophosphamid und Tacrolimus. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten in der IMFINZI<sup>®</sup>-Gruppe und bei 6 Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) hatten 86 Patienten (3,8 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 30 Patienten (1,3 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,3 %) eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8–912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 79 dieser 86 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag).

Sieben Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 39 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 51 Patienten auf.

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

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI<sup>®</sup>-Monotherapie trat bei 112 Patienten (2,8 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 65 Patienten (1,6 %), Grad 4 bei 8 Patienten (0,2 %) und Grad 5 (tödlich) bei 6 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 31 Tage (Bereich: 1–644 Tage). Sechsendachtzig der 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 26 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI<sup>®</sup> abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 54 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 80 Patienten (3,5 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 48 Patienten (2,1 %), Grad 4 bei 8 Patienten (0,4 %) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 36 Tage (Bereich: 1-533 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 68 dieser 80 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Acht Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 27 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

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

#### *Immunvermittelte Kolitis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI<sup>®</sup>-Monotherapie trat bei 77 Patienten (1,9 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 15 Patienten (0,4 %) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 71 Tage (Bereich: 1–920 Tage). Fünfundfünfzig der 77 Patienten erhielten eine hochdosierte

Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zwei Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab und 1 Patient erhielt ebenfalls Mycophenolat. Bei 13 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI® abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 54 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 167 Patienten (7,3 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 76 Patienten (3,3 %) und Grad 4 bei 3 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 3–906 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 151 dieser 167 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zweiundzwanzig Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 54 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 141 Patienten auf.

Perforation des Darms und Perforation des Dickdarms wurden gelegentlich bei Patienten gemeldet, die IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab erhielten.

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

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

### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

#### *Immunvermittelte Hypothyreose*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI®-Monotherapie trat bei 307 Patienten (7,6 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 3 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 86 Tage (Bereich: 1–951 Tage). Von den 307 Patienten erhielten 303 Patienten eine Hormonersatztherapie und 5 Patienten erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) gegen die immunvermittelte Hypothyreose. IMFINZI® wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hypothyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 61 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 209 Patienten (9,2 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,3 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1–624 Tage). Dreizehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 13 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens

40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 52 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 25 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose bzw. bei 2 Patienten eine immunvermittelte Thyreoiditis voraus.

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

### Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI<sup>®</sup>-Monotherapie trat bei 64 Patienten (1,6 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich des Grads 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1–253 Tage). Neunundfünfzig der 64 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker), 13 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 der 13 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI<sup>®</sup> wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf. Zweiundzwanzig Patienten entwickelten nach der Hyperthyreose eine Hypothyreose.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 62 Patienten (2,7 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 33 Tage (Bereich: 4–176 Tage). Achtzehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 11 dieser 18 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreiundfünfzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

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

### Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI®-Monotherapie trat bei 16 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 49 Tage (Bereich: 14–217 Tage). Von den 16 Patienten erhielten 13 Patienten eine Hormonersatztherapie und 3 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI® wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Thyreoiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf. Drei Patienten entwickelten nach der Thyreoiditis eine Hypothyreose.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 15 Patienten (0,7 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 22–141 Tage). Fünf Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 2 dieser 5 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreizehn Patienten war eine andere Therapie erforderlich, wie Hormonersatztherapie, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker. Die Behandlung wurde bei keinem Patienten aufgrund von immunvermittelter Thyreoiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

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

### Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI®-Monotherapie trat bei 20 Patienten (0,5 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 157,5 Tage (Bereich: 20–547 Tage). Alle 20 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 7 der 20 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI® wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 33 Patienten (1,4 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 16 Patienten (0,7 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 105 Tage (Bereich: 20–428 Tage). Zweiunddreißig Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 10 dieser 32 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein

entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei einem Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 11 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 64 Tage (Bereich: 43–504 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 6 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

#### Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI®-Monotherapie trat bei 3 Patienten (< 0,1 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus auf, einschließlich des Grads 3 bei 2 Patienten (< 1 %) und des Grads 4 bei 1 Patienten (< 1 %). Die Dauer bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 42–518 Tage). Alle drei Patienten benötigten eine Langzeitinsulintherapie. IMFINZI® wurde bei einem Patienten dauerhaft abgesetzt. Ein Patient erholte sich und ein Patient erholte sich mit Folgeerscheinungen.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 6 Patienten (0,3 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 58 Tage (Bereich: 7–220 Tage). Alle Patienten benötigten Insulin. Die Behandlung wurde bei 1 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

#### Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI®-Monotherapie trat bei 4 Patienten (< 0,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich des Grads 3 bei 3 Patienten (< 0,1 %). Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrug 74 Tage (Bereich: 44–225 Tage). Zwei Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag), bei zwei Patienten wurde IMFINZI® aufgrund der immunvermittelten Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz abgesetzt und Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 16 Patienten (0,7 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 8 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 123 Tage (Bereich: 63–388 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 16 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei vier Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 7 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 5 Patienten (1,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug

149 Tage (Bereich: 27–242 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 4 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

#### *Immunvermittelte Nephritis*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI<sup>®</sup>-Monotherapie trat bei 18 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 4 Patienten (< 0,1 %) sowie Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 77,5 Tage (Bereich: 4–393 Tage). Dreizehn Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt außerdem Mycophenolat. IMFINZI<sup>®</sup> wurde bei 7 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 9 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 9 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 79 Tage (Bereich: 39–183 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

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

#### *Immunvermittelter Hautausschlag*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI<sup>®</sup>-Monotherapie trat bei 65 Patienten (1,6 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,4 %), auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 54 Tage (Bereich: 4–576 Tage). Dreiunddreißig der 65 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 5 Patienten wurde IMFINZI<sup>®</sup> abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 43 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI<sup>®</sup> in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) trat bei 112 Patienten (4,9 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 35 Tage (Bereich: 1–778 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 57 dieser 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent

pro Tag). Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 65 Patienten auf.

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

#### *Infusionsbezogene Reaktionen*

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI®-Monotherapie traten infusionsbezogene Reaktionen bei 55 Patienten (1,4 %) auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,1 %). Es gab keine Ereignisse der Grade 4 oder 5.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab (n = 2.280) traten bei 45 Patienten (2,0 %) infusionsbezogene Reaktionen auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Es gab keine Ereignisse von Grad 4 oder 5.

#### *Laborwertabweichungen*

Bei Patienten, die mit Durvalumab als Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 3,8 % für Alaninaminotransferase erhöht; 6,1 % für Aspartataminotransferase erhöht; 0,9 % für Blutkreatinin erhöht; 5,4 % für Amylase erhöht und 8,4 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\leq$  ULN (*upper limit of normal*; oberer Normwert) in einen beliebigen Grad  $>$  ULN auftrat, betrug 19,3 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\geq$  LLN (*lower limit of normal*; unterer Normwert) in einen beliebigen Grad  $<$  LLN betrug 17,5 %.

Bei Patienten, die mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 5,1 % für Alaninaminotransferase erhöht, 5,8 % für Aspartataminotransferase erhöht, 1,0 % für Blutkreatinin erhöht, 5,9 % für Amylase erhöht und 11,3 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\leq$  ULN zu  $>$  ULN auftrat, betrug 4,2 % und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert  $\geq$  LLN auf  $<$  LLN betrug 17,2 %.

#### *Immunogenität*

Die Immunogenität von IMFINZI® als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 3.069 Patienten, die mit IMFINZI® 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Einzelsubstanz behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren. Vierundachtzig Patienten (2,7 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (nAb) gegen Durvalumab wurden

bei 0,5 % (16/3069) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit. Die Anzahl an Patienten ist nicht ausreichend, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit zu bestimmen.

Über mehrere Phase-III-Studien hinweg entwickelten 0 % bis 10,1 % der Patienten, die mit IMFINZI® in Kombination mit anderen Therapeutika behandelt wurden, therapiebedingte ADA. Neutralisierende Antikörper gegen Durvalumab wurden bei 0 % bis 1,7 % der mit IMFINZI® in Kombination mit anderen Therapeutika behandelten Patienten nachgewiesen. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder auf die Sicherheit.

#### *Ältere Patienten*

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren Patienten berichtet.

Die in den PACIFIC-, CASPIAN-, TOPAZ-1- und HIMALAYA-Studien erhobenen Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

#### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

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

#### **Dauer der Haltbarkeit (gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation)**

##### *Ungeöffnete Durchstechflasche*

3 Jahre.

***Verdünnte Lösung***

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

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

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

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

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. IMFINZI® ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMFINZI®-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 15 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

**Anwendung**

- Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

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

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

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

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

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

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

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

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

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

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Auf Basis der aktuell vorliegenden Informationen, bestehen keine Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Durvalumab. Demzufolge sind keine weiteren

Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig, die über routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten hinausgehen [3].

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der IMFINZI<sup>®</sup> Fachinformation, der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) sowie dem EPAR – *Assessment Report* mit den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2023.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). IMFINZI®: EPAR - Produktinformation (Stand: 15. November 2023). 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). IMFINZI®: Assessment Report (Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0057). 2023.

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravenöse Infusion	„IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

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

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

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-23 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2023 geprüft [2].

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 01. Oktober. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 31.10.2023]