

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab als Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC).

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Durvalumab

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

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

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

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

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

#### ***Studienpool und Studiendesign***

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine Studie zum direkten Vergleich von Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

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

#### *Studie HIMALAYA*

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

Insgesamt wurden 778 Patientinnen und Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevanten Arme eingeschlossen: 389 Patientinnen und Patienten im Durvalumab-Arm und 389 im Sorafenib-Arm.

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

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

#### *Studie IMbrave150*

Bei der Studie IMbrave150 handelt es sich um eine offene RCT zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

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

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen weitgehend gemäß den Fachinformationen. Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich.

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

### ***Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich***

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

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

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

### ***Morbidität***

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

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

## **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B**

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B***

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

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

Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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