

Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-138

Version: 1.0

Stand: 08.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1743

DOI: 10.60584/A23-138

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2023

Interne Projektnummer

A23-138

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-138>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-138>.

Schlagwörter

Durvalumab, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT03298451, NCT03434379

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ivona Djuric
- Anna-Katharina Barnert
- Benjamin Becker
- Reza Fathollah-Nejad
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Durvalumab als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC).

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	I.14
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.14
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.16
I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.38
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.40
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.40
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.44
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.46
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.50
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.51
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B	I.55
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.55
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.55
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.56
I 6 Literatur	I.57
I Anhang A Suchstrategien.....	I.60
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.62
I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen	I.66
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.68
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.84

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Durvalumab.....	I.7
Tabelle 3: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Durvalumab.....	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.29
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich Durvalumab vs. Sorafenib.....	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 3 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (Studie HIMALAYA).....	I.34
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (Studie IMbrave150)	I.35
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.36
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.42
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.45
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.47
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab	I.52
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab	I.53
Tabelle 19: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.56
Tabelle 20: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab.....	I.66

Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	I.69
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	I.72
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	I.75
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	I.76
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	I.77
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	I.78
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)	I.79
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)	I.82

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib.....	I.16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021.....	I.62
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 3. Datenschnitt 31.08.2020.....	I.62
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021	I.63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 2. Datenschnitt 29.11.2019	I.63
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021	I.64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 2. Datenschnitt 29.11.2019	I.64
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021.....	I.65
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 2. Datenschnitt 29.11.2019.....	I.65

I Abkürzungsverzeichnis

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

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none">mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms <ul style="list-style-type: none">mit Child-Pugh B	Best supportive Care ^c

a. 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh B	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. 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.

I 2 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 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Durvalumab

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

a. 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 18.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 16.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 20.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab (letzte Suche am 20.10.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 21.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.01.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [2] 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.

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

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Durvalumab vs. Sorafenib						
D419CC00002 (HIMALAYA ^d)	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5,6]	ja [7-9]
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib						
IMbrave150	nein	nein	ja	nein [10]	ja [11,12]	ja [13-24]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie IMbrave150 wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Atezolizumab vorgelegt und bewertet [19,20].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

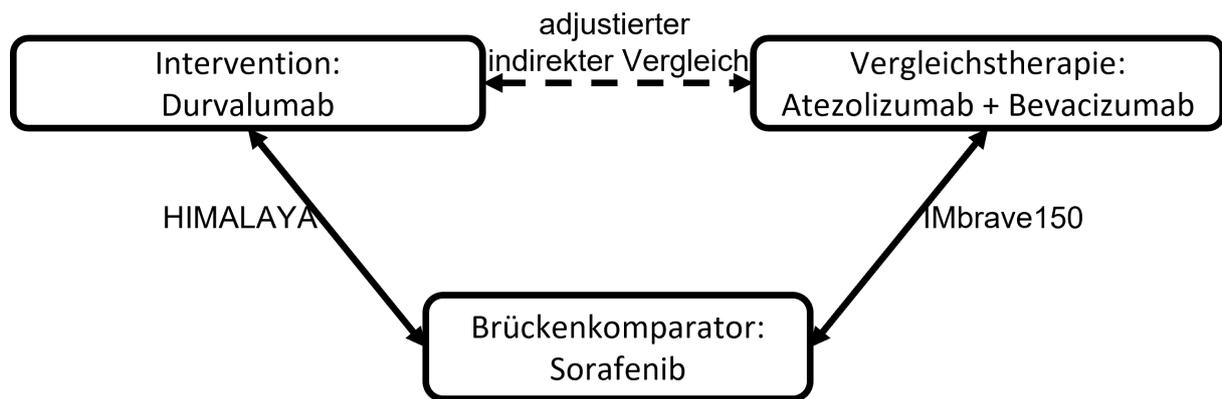


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Durvalumab vs. Sorafenib						
HIMALAYA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne systemische Vortherapie und mit ▪ Child-Pugh-Score A ▪ ECOG 0 oder 1 ▪ ≥ 1 gemäß RECIST Version 1.1 messbaren unbestrahlter Läsion 	globale Kohorte ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durvalumab Monotherapie (n = 389) ▪ Durvalumab (1500 mg) + Tremelimumab (75 mg)^d (n = 153) ▪ Durvalumab (1500 mg) + Tremelimumab (300 mg)^d (n = 393) ▪ Sorafenib (n = 389) 	Screening: 28 Tage Behandlung: Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständnis-erklärung, bis zum Studienende oder bis zum Tod ^e Beobachtung ^f : maximal bis zum Tod	170 Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Italien, Japan, Kanada, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ukraine, USA und Vietnam 10/2017–laufend	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
					Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 02.09.2019 ▪ 22.05.2020 ▪ 27.08.2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) ▪ 23.01.2023 (Langzeit-Follow-up-Daten)^g 	

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. bestätigt durch Histologie</p> <p>c. Für die Studie HIMALAYA war neben der globalen Kohorte auch eine chinesische Kohorte geplant, in die 180 Patientinnen und Patienten randomisiert wurden. Laut pU liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für diese Kohorte keine Ergebnisse vor.</p> <p>d. Dieser Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient oder die Patientin einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin aufwies.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Datenschnitt zur explorativen Analyse des Gesamtüberlebens und der schwerwiegenden UEs. Gemäß Protokoll Version 7 können Langzeit-Follow-up-Daten nach der finalen primären Analyse für etwa 3 Jahre gesammelt werden).</p> <p>h. Diagnose bei zirrhotischen Patientinnen und Patienten bestätigt durch Histologie / Zytologie oder gemäß den Kriterien der AASLD bzw. bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose durch Histologie.</p> <p>i. Zur Unterstützung einer Zulassung in China wurden in die Studie IMbrave150 Patientinnen und Patienten mit chinesischer Abstammung und Wohnsitz in China, Hongkong oder Taiwan eingeschlossen. Diese Kohorte wird im Folgenden als Erweiterungskohorte bezeichnet.</p> <p>j. Die globale Kohorte und die Erweiterungskohorte werden im Folgenden nicht mehr separat dargestellt, da – wo verfügbar – die Analysen der gesamten Studienpopulation der Studie IMbrave150 betrachtet werden.</p> <p>k. Angabe bezieht sich auf die globale Kohorte der Studie IMbrave150.</p> <p>l. finale / primäre Analyse PFS und Gesamtüberleben</p> <p>m. 3-Monate-Sicherheitsupdate der FDA</p> <p>n. Analyse der Wirksamkeitsendpunkte auf Verlangen der EMA für die globale Kohorte</p> <p>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; HCC: hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

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

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

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

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

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Eine Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange die Patientin oder der Patient einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes aufwies.</p> <p>b. Patientinnen bzw. Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger sollen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg alle 4 Wochen erhalten bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.</p> <p>c. Bei Bedarf ist eine weitere, über die Maßgaben der Fachinformation hinausgehende, Dosisreduktion auf 400 mg jeden 2. Tag möglich.</p> <p>d. bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung (HIMALAYA) bzw. bis 5 Monate nach der letzten Dosis von Atezolizumab (IMbrave150) nicht erlaubt</p> <p>e. Erlaubt sind intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen, systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von höchstens 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, und Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen.</p> <p>f. Darüber hinaus ist im Studienprotokoll beschrieben, dass – wenn erforderlich – Sorafenib auch auf eine einzelne 400 mg-Dosis alle 2 Tage reduziert werden kann.</p> <p>g. Chirurgische Eingriffe aus diagnostischen Gründen sind erlaubt.</p> <p>h. außer palliativer Strahlentherapie von Knochenläsionen ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation</p> <p>i. 5 Halbwertszeiten oder ≤ 4 Wochen der Arzneimittelwirkstoffe vor Studienbeginn, je nachdem, was länger war</p> <p>j. Während der Behandlung mit Sorafenib ist die Begleitbehandlung nicht ausdrücklich verboten, aber es wird Vorsicht bei der begleitenden Anwendung von starken CYP3A4-induzierenden Substanzen empfohlen.</p> <p>k. Eine Therapie vor Studienbeginn mit akut niedrigdosierten Immunsuppressiva oder eine einmalige Hochdosis-Therapie mit einem systemischen Immunsuppressivum ist erlaubt. Ebenfalls erlaubt, auch während der Studie: Mineralokortikoide, Kortikosteroide bei COPD oder Asthma und niedrigdosierte Kortikosteroide bei orthostatischer Hypotonie oder Nebenniereninsuffizienz.</p> <p>l. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika (z. B. zur Prävention von Harnwegsinfekten oder Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen) ist erlaubt.</p> <p>m. Während der Strahlentherapie konnte die Behandlung mit Atezolizumab fortgeführt werden, die Behandlung mit Bevacizumab und Sorafenib musste unterbrochen werden.</p> <p>aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CD: Cluster of Differentiation; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HCC: hepatozelluläres Karzinom; INR: International Normalized Ratio; i. v.: intravenös; NSAID: nicht steroidale Antiphlogistika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: oberer Grenzwert des Referenzbereiches</p>	

HIMALAYA

Bei der Studie HIMALAYA handelt es sich um eine offene 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 Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach makrovaskulärer Invasion (ja / nein), Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B / Hepatitis C / andere) und ECOG-PS (0 / 1).

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

Im relevanten Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit 1500 mg Durvalumab alle 4 Wochen gemäß den Angaben der Fachinformation [25] behandelt. Im Vergleichsarm wurde Sorafenib, 400 mg 2-mal täglich, weitgehend gemäß der Fachinformation [26] verabreicht. Beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen war eine Dosisreduktion auf 400 mg Sorafenib 1-mal täglich und bei Bedarf auf 400 mg Sorafenib alle 2 Tage möglich (die Fachinformation sieht eine Reduktion auf 400 mg Sorafenib 1-mal täglich vor). Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums. Unter bestimmten Voraussetzungen war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich. Dieser Aspekt wird unten detailliert adressiert.

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

IMbrave150

Bei der Studie IMbrave150 handelt es sich um eine offene 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. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach Region (Asien ohne Japan / Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung (vorhanden / nicht vorhanden), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml), ECOG-PS (0 / 1) vorgenommen. Die Studienpopulation der Studie IMbrave150 teilt sich in eine globale Kohorte (N = 501) und einer Kohorte in China (N = 194). Die Kohorte in China wird im Folgenden als Erweiterungskohorte bezeichnet. Die Erweiterungskohorte hat eine sehr große Überschneidung von n = 137 mit der globalen Kohorte. Die Patientinnen und Patienten der

Erweiterungskohorte wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch in einem separaten Studienbericht ausgewertet. Wenn nicht anders gekennzeichnet, beziehen sich die Angaben dieser Nutzenbewertung auf die Gesamtpopulation (zusammenfassende Population der globalen und der Erweiterungskohorte).

Die Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [27]. Dies trifft auch weitgehend auf die Behandlung mit Sorafenib [26] zu. Hier war in der Studie IMbrave150 beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine Reduktion der Dosis bis auf 400 mg alle 2 Tage möglich (die Fachinformation sieht eine Reduktion auf 400 mg Sorafenib 1-mal täglich vor).

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

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

Behandlung über Krankheitsprogression hinaus

Sowohl in der Studie HIMALAYA als auch in der Studie IMbrave150 konnte in allen Behandlungsarmen die Behandlung mit der jeweiligen Intervention (Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab bzw. Sorafenib) auch nach Krankheitsprogression fortgeführt werden, wenn bestimmte Kriterien erfüllt waren – u. a., wenn nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes der Nachweis eines klinischen Nutzens vorhanden war und wenn keine inakzeptable Toxizität bestand. Dies widerspricht den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [28]. Danach sollte eine laufende Systemtherapie nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden, da für das HCC mehrere unterschiedliche medikamentöse Tumorthérapien zur Verfügung stehen.

In der Studie HIMALAYA haben 48,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 34,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung (≥ 1 Zyklus) über Krankheitsprogression hinaus erhalten. In der Studie IMbrave150 erhielten 39,3 % der Patientinnen und Patienten im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm eine Behandlung über Krankheitsprogression hinaus [14], für den Vergleichsarm liegen hierzu keine Informationen vor. Somit erfolgte die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus in beiden Studien in beiden Studienarmen. Es bleibt offen, ob die Behandlung über Krankheitsprogression

hinaus einen Einfluss auf die Effekte in den Studien hat. Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Unsicherheit den indirekten Vergleich nicht grundsätzlich infrage stellt.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Vergleich Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie Endpunkt	
Durvalumab vs. Sorafenib	
HIMALAYA	
Mortalität Gesamtüberleben	bis Tod, Lost-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	bis 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Nebenwirkungen	
PRO-CTCAE alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 3 Monate nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	
IMbrave150	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression alle 3 Monate für 1 Jahr ^a oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression alle 3 Monate für 1 Jahr ^a oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Nebenwirkungen	
SUEs	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie ^b

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

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
weitere UEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie
a. gemäß Angabe im Studienprotokoll b. Über diesen Zeitraum hinaus werden nur SUEs, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, beobachtet. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

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

In beiden Studien sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (HIMALAYA: zuzüglich bis zu 3 Monate; IMbrave150: zuzüglich 1 Jahr [Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität] bzw. 30 Tage [UEs] bzw. 90 Tage [schwerwiegende UEs [SUEs]]) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Datenschnitte

HIMALAYA

Für die Studie HIMALAYA liegen insgesamt 4 Datenschnitte vor:

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

- 4. Datenschnitt 23.01.2023: explorative Langzeit-Follow-up-Daten zu Gesamtüberleben und SUEs (bis zu 90 Tage nach letzter Dosis)

Der pU legt für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUEs Analysen zum 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 und zum 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 vor. Der 4. Datenschnitt zu den explorativen Langzeit-Follow-up-Daten wurde erst in Protokoll Version 7 vom 22.09.2021, 1 Monat nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens, spezifiziert. Da dieser Datenschnitt nicht präspezifiziert war, werden die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der ebenfalls in Modul 4 A vorliegende 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 ist die präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens, die nach Eintritt von 555 Todesfällen stattfand. Zu diesem Zeitpunkt wurden neben den Analysen zum primären Endpunkt auch Analysen aller weiterer Endpunkte durchgeführt. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

IMbrave150

Für die Studie IMbrave150 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

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

In Modul 4 A wird für den Endpunkt Gesamtüberleben der Datenschnitt zum 31.08.2020 für die Gesamtpopulation dargestellt. Dieser Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassung auf Anforderung der EMA durchgeführt und stellt für das Gesamtüberleben die aktuellste Analyse dar. Zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor [19,20], der pU stellt diese jedoch in Modul 4 A nicht dar. Die Analyse der UE-Endpunkte der Gesamtpopulation basiert für die globale Kohorte auf dem Datenschnitt vom 29.11.2019 (3-Monats-Sicherheitsupdate der FDA) und für die Kohorte in China auf dem Datenschnitt vom 29.08.2019 und stellt für die UE-Endpunkte die aktuellste Analyse dar.

Studienpopulation

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

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

Studie Charakteristikum Kategorie	HIMALAYA		IMbrave150	
	Durvalumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
	N ^a = 389	N ^a = 389	N ^a = 375	N ^a = 183
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	64 [20; 86]	64 [18; 88]	62 [26; 88]	65 [31; 87]
Geschlecht [w / m], %	17 / 83	13 / 87	16 / 84	17 / 83
Abstammung, n (%)				
asiatisch	212 (54,5)	189 (48,6)	227 (60,5)	114 (62,3)
kaukasisch	160 (41,1)	179 (46,0)	123 (32,8)	52 (28,4)
schwarz oder afro-amerikanisch	2 (0,5)	10 (2,6)	0 (0)	0 (0)
andere	15 (3,9)	5 (1,3)	6 (1,6)	5 (2,7)
unbekannt	0 (0)	6 (1,5)	19 (5,1)	12 (6,6)
Region, n (%)				
Asien (ohne Japan)	167 (42,9)	156 (40,1)	172 (45,9)	86 (47,0)
Rest der Welt	222 (57,1)	233 (59,9)	203 (54,1)	97 (53,0)
ECOG-PS, n (%)				
0	237 (60,9)	241 (62,0)	234 (62,4)	112 (61,2)
1	150 (38,6)	147 (37,8)	141 (37,6)	71 (38,8)
2	2 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
BCLC-Stadium zu Studienbeginn (IMbrave150) / Screening (HIMALAYA), n (%)				
Stadium A1	0 (0)	0 (0)	6 (1,6)	3 (1,6)
Stadium A4	0 (0)	0 (0)	4 (1,1)	3 (1,6)
Stadium B	80 (20,6)	66 (17,0)	55 (14,7)	26 (14,2)
Stadium C	309 (79,4)	323 (83,0)	310 (82,7)	151 (82,5)
extrahepatische Ausbreitung und makrovaskuläre Invasion bei Studienbeginn (IMbrave150) / Screening (HIMALAYA), n (%)				
makrovaskuläre Invasion	94 (24,2)	100 (25,7)	141 (37,6)	78 (42,6)
extrahepatische Ausbreitung	212 (54,5)	203 (52,2)	239 (63,7)	106 (57,9)
makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung	255 (65,6)	251 (64,5)	290 (77,3)	136 (74,3)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	HIMALAYA		IMbrave150	
	Durvalumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
	N ^a = 389	N ^a = 389	N ^a = 375	N ^a = 183
Child-Pugh-Score, n %				
A5	284 (73,0)	277 (71,2)	268 (71,8)	137 (74,9)
A6	96 (24,7)	102 (26,2)	103 (27,6)	46 (25,1)
B7	8 (2,1)	10 (2,6)	k. A.	k. A.
B7 oder B8	k. A.	k. A.	2 (0,6)	0 (0)
andere	1 (0,3)	0 (0)	k. A.	k. A.
Ätiologie des HCC, n (%)				
Hepatitis B	119 (30,6)	119 (30,6)	200 (53,3)	91 (49,7)
Hepatitis C	107 (27,5)	104 (26,7)	72 (19,2)	37 (20,2)
nicht viral	163 (41,9)	166 (42,7)	103 (27,4)	55 (30,1)
AFP bei Screening, n (%)				
< 400 ng/ml	247 (63,5)	256 (65,8)	231 (61,6)	112 (61,2)
≥ 400 ng/ml	137 (35,2)	124 (31,9)	144 (38,4)	71 (38,8)
unbekannt	5 (1,3)	9 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Vorherige lokale Therapie ^b des HCC, n (%)				
Mikrowellenablation (MWA)	3 (0,8)	4 (1,0)	k. A.	k. A.
perkutane Ethanol-Injektion (PEI)	7 (1,8)	3 (0,8)	13 (3,5)	3 (1,6)
Radiofrequenzablation (RFA)	40 (10,3)	33 (8,5)	55 (14,7)	28 (15,3)
transarterielle Embolisation (TAE)	16 (4,1)	11 (2,8)	13 (3,5)	8 (4,4)
transarterielle Chemoembolisation (TACE)	122 (31,4)	132 (33,9)	155 (41,3)	77 (42,1)
transarterielle Radioembolisation (TARE)	8 (2,1)	5 (1,3)	k. A.	k. A.
Pfortaderembolisation (PVE)	1 (0,3)	2 (0,5)	k. A.	k. A.
andere ablativ Therapie	9 (2,3)	8 (2,1)	k. A.	k. A.
andere therapeutische Embolisation	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
andere	k. A.	k. A.	28 (7,5)	17 (9,3)
Therapieabbruch, n (%)	342 (87,9 ^c) ^b	353 (90,7 ^c) ^b	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

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

Studie Charakteristikum Kategorie	HIMALAYA		IMbrave150	
	Durvalumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
	N ^a = 389	N ^a = 389	N ^a = 375	N ^a = 183
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: objektive Progression der Erkrankung (57,5 % vs. 45,5 %), subjektive Progression der Erkrankung (11,4 % vs. 17,6 %), unerwünschte Ereignisse (8,2 % vs. 16,8 %).</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. In der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 haben 183 (54,5%) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 132 (80,0 %) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Therapie abgebrochen (Datenschnitt 29.08.2019).</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HCC: hepatozelluläres Karzinom; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MWA: Mikrowellenablation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PEI: Perkutane Ethanol-Injektion; PVE: Pfortaderembolisation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFA: Radiofrequenzablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; TAE: Transarterielle Embolisation; TARE: Transarterielle Radioembolisation; w: weiblich</p>				

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Armen der beiden Studien weitestgehend ausgewogen. In beiden Studien lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten bei etwa 64 Jahren, die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich männlich und zu einem Großteil asiatischer Abstammung (ca. 52 % [HIMALAYA] bzw. 61 % [IMbrave150]). In beiden Studien wiesen ca. 61 % aller Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf. Ungefähr 82 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Studien befanden sich dabei in BCLC-Stadium C. Die Ätiologie des HCC war in der Studie HIMALAYA bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten Hepatitis B oder C, bei etwa 42 % der Patientinnen und Patienten lag eine nicht virale Ätiologie vor. In der Studie IMbrave150 lag bei etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten eine Hepatitis-B oder C-Ätiologie und bei etwa 29 % eine nicht virale Ätiologie vor.

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

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich Durvalumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
Durvalumab vs. Sorafenib		
HIMALAYA, 3. Datenschnitt: 27.08.2021^a	N = 388	N = 374
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,5 [0,2; 44,4]	4,1 [0,1; 38,6]
Mittelwert (SD)	9,7 (10,2)	7,5 (8,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^b	16,5 [0,2; 45,7]	13,3 [0,0; 43,6]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidity		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen ^c		
Median [Min; Max]	6,1 [0,0; 44,4]	5,6 [0,2; 38,6]
Mittelwert (SD)		k. A.
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib		
IMbrave150 (Globale Kohorte), Datenschnitt: 29.08.2019	N = 336	N = 165
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	Atezolizumab: 7,4 [k. A.] Bevacizumab: 6,8 [k. A.]	2,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)		k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^{b, d}	17,6 [0,1; 28,6]	10,4 [0; 27,9]
Mittelwert (SD)		k. A.
Morbidity		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
<p>a. finale Analyse des Gesamtüberlebens</p> <p>b. Es ist unklar, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde. Vermutlich wurden Todesfälle und Zensurierungen gleichermaßen als vollständige Beobachtung gewertet.</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Ereignisse: Datenschnitt, Therapieabbruch + 90 Tage, Start einer Folgetherapie oder Tod.</p> <p>d. „Follow-up“ für die globale Kohorte, Datenschnitt: 31.08.2020 aus Cheng [14].</p>		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich Durvalumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1, Q3: 25 % bzw. 75 % Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		

Innerhalb der Studie HIMALAYA lag die Behandlungszeit im Interventionsarm im Median bei 5,5 Monaten, im Vergleichsarm bei 4,1 Monaten. Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben lag bei 16,5 Monaten bzw. 13,3 Monaten. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen lag die mediane Beobachtungszeit bei 6,1 Monaten bzw. 5,6 Monaten. Auffällig ist, dass trotz der geplanten Nachbeobachtung der Nebenwirkungen von 90 Tagen, die tatsächliche Beobachtungsdauer nur ca. 0,6 bzw. 1,5 Monate länger ist als die Behandlungsdauer. Angaben zur Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen.

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

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

Folgetherapien

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

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

Studie Therapie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab N = 389	Sorafenib N = 389
HIMALAYA^a		
systemische Therapie	168 (43,2)	175 (45,0)
Immuntherapie	20 (5,1)	89 (22,9)
Atezolizumab	11 (2,8)	14 (3,6)
Nivolumab	5 (1,3)	47 (12,1)
Pembrolizumab	1 (0,3)	17 (4,4)
zytotoxische Chemotherapie	18 (4,6)	25 (6,4)
zielgerichtete Therapie	155 (39,8)	108 (27,8)
Cabozantinib	20 (5,1)	26 (6,7)
Lenvatinib	68 (17,5)	32 (8,2)
Regorafenib	26 (6,7)	62 (15,9)
Sorafenib	98 (25,2)	12 (3,1)
antiangiogene Therapie	20 (5,1)	19 (4,9)
Bevacizumab	12 (3,1)	16 (4,1)
therapeutische Embolisation	29 (7,5)	20 (5,1)
transarterielle Chemoembolisation (TACE)	28 (7,2)	18 (4,6)
a. Datenschnitt: 27.08.2021		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

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

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

In der Studie HIMALAYA erhielten ca. 43 % bzw. 45 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie. Im Durvalumab-Arm war die häufigste Folgetherapie Sorafenib (ca. 25 %). Im Sorafenib-Arm waren die häufigsten Folgetherapien Regorafenib (ca. 16 %) und Nivolumab (12 %). Für die Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, entspricht dies, abgesehen von der Therapie mit Nivolumab, die nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [28]. Allerdings bleibt unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage gekommen wäre. So haben insgesamt ca. 90 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (siehe Tabelle 9), eine Folgetherapie erhalten hat nur knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten. Der pU legt keine Angaben dazu vor, aus welchen Gründen diese Patientinnen und Patienten keine Folgetherapien erhalten haben.

Für die Studie IMbrave150 liegen lediglich für die globale Kohorte Angaben zu Folgetherapien vor. In dieser Kohorte erhielten ca. 36 % bzw. 52 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie. Die häufigste Folgetherapie in beiden Armen war eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (ca. 32 % bzw. 33 %), im Vergleichsarm erhielt darüber hinaus noch ein relevanter Anteil eine Immuntherapie (ca. 26 %). Genaue Angaben zu den jeweils eingesetzten Wirkstoffen liegen für die Studie IMbrave150 nicht vor. Allerdings bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten haben, da insgesamt ca. 55 % bzw. 80 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm die Therapie abgebrochen haben und somit eine Diskrepanz besteht zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie.

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Der pU führt fort, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer, dem HCC zugrunde liegenden Hepatitis-C-Infektion in der Studie HIMALAYA bei 27,5 % (Durvalumab Monotherapie-Arm) bzw. 26,7 % (Sorafenib-Arm) läge. Damit sei der Versorgungskontext in Deutschland adäquat abgebildet. In der Ätiologie des HCC bestünden Unterschiede zwischen den Regionen Asien, Afrika und Europa. So würden bei Patientinnen und Patienten aus Afrika und Südostasien Hepatitis B Infektionen dominieren, während bei Patientinnen und Patienten aus Japan, Nordamerika und dem westlichen Europa Hepatitis C Infektionen dominant seien. In Deutschland seien nicht virale Ätiologien, welche neben stoffwechselbedingten Ursachen auch einen hohen Alkoholkonsum umfassen, die Hauptursache für Lebertumore. Der Anteil einer nicht viralen HCC-Genese läge in der Studie HIMALAYA bei 41,9 % (Durvalumab Monotherapie-Arm) bzw. 42,7 % (Sorafenib-Arm). In der Studie HIMALAYA gaben laut pU 45,2 % der Patientinnen und Patienten im Durvalumab Monotherapie-Arm bzw. 46,8 % im Sorafenib-Arm früheren Alkoholkonsum an.

Aufgrund des Anteils von asiatischen Patientinnen und Patienten sei der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer dem HCC zugrundeliegenden Hepatitis-B-Virusinfektion (30,6 % im Durvalumab Monotherapie-Arm bzw. 30,6 % im Sorafenib-Arm) in beiden Studien erhöht. Die bedeutsamen Anteile an Hepatitis-C-Ätiologie und nicht viralen Risikofaktoren seien jedoch in den Studien HIMALAYA und IMbrave150 adäquat abgebildet.

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

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

I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

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

Studiendesign

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

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

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Patientenpopulation

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

Kleinere Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Anteile an Patientinnen und Patienten, die von einer makrovaskulären Invasion und / oder einer extrahepatischen Ausbreitung betroffen sind, die in der Studie HIMALAYA etwas geringerer sind (ca. 65 %) im Vergleich zu Studienpopulation der Studie IMbrave150 (ca. 76 %). Da für dieses Charakteristikum keine relevanten Effektmodifikationen bekannt sind, sind die Unterschiede für den indirekten Vergleich der beiden Studien vernachlässigbar. Größere Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen zeigen sich hinsichtlich der Ätiologie des HCC. So lag bei ca. der Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 eine Infektion mit Hepatitis B dem HCC zugrunde. In der Studie HIMALAYA betraf dies dagegen nur ca. 31 % der Patientinnen und Patienten. Eine nicht virale Ätiologie lag bei ca. 28 % der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 und bei ca. 42 % der Patientinnen und Patienten der Studie HIMALAYA vor. Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in leicht unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider: in der Studie HIMALAYA ist der Anteil der Patientinnen und Patienten aus Asien geringer (ca. 42 %) als in der Studie IMbrave150 (46 %). Da die Ätiologie ein bekannter relevanter Effektmodifikator ist, müssen diese Unterschiede in Subgruppenanalysen berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt I 3.2.4).

Folgetherapien

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

Brückenkomparator

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

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Es zeigen sich Unterschiede zwischen den Sorafenib-Armen der Studien HIMALAYA und IMbrave150, sowohl bei der medianen Behandlungsdauer wie auch bei der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben. So werden Patientinnen und

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

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

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

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

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ-HCC-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-HCC18)
 - Gesundheitszustand erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D und Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC 18
- Nebenwirkungen

- SUEs
- schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UEs
- Patient-reported-Outcome (PRO)-CTCAE
- immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)
- Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

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

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

Immunvermittelte UEs

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

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

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

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

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Es liegen keine Analysen zur erstmaligen Verschlechterung vor (siehe Abschnitt I 3.2.1).

c. Der Endpunkt wurde in der Studie HIMALAYA und / oder IMbrave150 erhoben, aber der pU legt in Modul 4 A keine Daten zum Endpunkt vor (siehe Abschnitt I 3.2.1).

d. unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen

e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

f. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Es werden daher keine spezifischen UEs ausgewählt.

g. nicht bewertet, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind (siehe Abschnitt I 3.2.1)

h. Endpunkt nicht erhoben.

i. Der Endpunkt wurde in der Studie IMbrave150 erhoben, aber es liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 3.2.1)

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

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

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

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

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

I 3.2.3 Ergebnisse

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA (Datenschnitt 27.08.2021)	389	16,6 [14,1;19,1] 280 (72,0)	389	13,8 [12,3; 16,1] 293 (75,3)	0,86 [0,73; 1,01]; 0,068 ^a
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150 (Datenschnitt 31.08.2020)	375	19,4 [17,1; 23,7] 196 (52,3)	183	13,4 [11,4; 16,9] 110 (60,1)	0,66 [0,52; 0,83]; < 0,001 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					1,30 [0,98;1,72]; 0,064
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)			keine geeigneten Daten ^d		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)			keine geeigneten Daten ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)			keine geeigneten Daten ^d		
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	1,0 [0,9; 1,1] 345 (88,9)	374	0,3 [0,3; 0,4] 357 (95,5)	–
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 361 (98,1)	174	k. A. 171 (98,3)	–

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

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. [n. b.; n. b.] 115 (29,6)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	0,91 [0,70;1,18]; 0,463 ^f
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51]; 0,570 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					– ^g
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^g
schwere UEs^h					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	16,3 [11,1; n. b.] 158 (40,7)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,54 [0,44;0,67]; < 0,001 ^f
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01]; 0,065 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					– ^g
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^g
Abbruch wegen UEs					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. [n. b.; n. b.] 32 (8,2)	374	n. e. 63 (16,8)	0,45 [0,29;0,68]; < 0,001 ^f
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79]; 0,815 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					– ^g
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					– ^g

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

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

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Durvalumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die

Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 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 SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet. Für die Endpunkte 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.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sollten folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet werden:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

- Extrahepatische Ausbreitung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (vorhanden / nicht vorhanden)
- Ätiologie des HCC (Hepatitis B / Hepatitis C / nicht viral)

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

Insbesondere in der vorliegenden Datenkonstellation ist eine Betrachtung der Subgruppenanalysen sinnvoll. So zeigten Subgruppenanalysen in der Nutzenbewertung von Atezolizumab in der vorliegenden Indikation [19,20] eine relevante Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben für das Merkmal Ätiologie des HCC (Hepatitis B oder C vs. nicht virale Ätiologie). Darüber hinaus hat die Betrachtung der Ähnlichkeit der Studien HIMALAYA und IMbrave150 gezeigt, dass sich die Verteilung dieses Merkmals zwischen den Studien unterscheidet (siehe Abschnitt I 3.1.3). Ob eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben im vorliegenden indirekten Vergleich vorliegt, ist unklar. Aufgrund der fehlenden Aufarbeitung von Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab möglich.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [29].

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

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevericumab Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	16,6 vs. 19,4 HR: 1,30 [0,98;1,72] p = 0,064	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC 18)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^e	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

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

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

13.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

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

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den 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.

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

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

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 18.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 16.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 20.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab (letzte Suche am 20.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 21.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von 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.

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 19: Durvalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh B	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt

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, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8).
3. AstraZeneca. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA); study D419CC00002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
4. AstraZeneca. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA); study D419CC00002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
5. AstraZeneca. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA) [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005126-11.
6. AstraZeneca. Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA) [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298451>.
7. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1(8): EVIDoA2100070. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab) [online]. 2023 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/941/>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-27-und-a23-30_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

10. AstraZeneca. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (IMbrave150); study YO40245; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
11. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab Compared with Sorafenib in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003691-31.
12. Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (IMbrave150) [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03434379>.
13. Casak SJ, Donoghue M, Fashoyin-Aje L et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2021; 27(7): 1836-1841. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3407>.
14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022; 76(4): 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
15. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20): 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
16. Galle PR, Finn RS, Qin S et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(7): 991-1001. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00151-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00151-0).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/>.
18. Hsu C, Ducreux M, Zhu AX et al. Hepatic Events and Viral Kinetics in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. Liver Cancer 2023; 12(1): 44-56. <https://doi.org/10.1159/000525499>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A20-97 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-45_atezolizumab_addendum-zum-auftrag-a20-97_v1-0.pdf.
21. Kudo M, Finn RS, Galle PR et al. IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. *Liver Cancer* 2023; 12(3): 238-250. <https://doi.org/10.1159/000528272>.
22. Li D, Toh HC, Merle P et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from Older Adults Enrolled in the IMbrave150 Randomized Clinical Trial. *Liver Cancer* 2022; 11(6): 558-571. <https://doi.org/10.1159/000525671>.
23. Qin S, Ren Z, Feng YH et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. *Liver Cancer* 2021; 10(4): 296-308. <https://doi.org/10.1159/000513486>.
24. Salem R, Li D, Sommer N et al. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. *Cancer Med* 2021; 10(16): 5437-5447. <https://doi.org/10.1002/cam4.4090>.
25. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November. 2023.
26. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840mg/1.200mg. Stand: August. 2023.
28. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion). Version 4.0 [online]. 2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozelluläres_Karzinom_und_biliäre_Karzinome_Langversion_4.0.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI-4736) [Other terms] AND (HCC OR hepatocellular) [Condition/disease]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(durvalumab* OR MEDI-4736 OR MEDI4736 OR (MEDI 4736)) AND (HCC OR hepatocellular*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI-4736 OR MEDI4736 OR MEDI 4736) AND (HCC OR hepatocellular)

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(bevacizumab OR RO-4876646) AND (atezolizumab OR RO5541267 OR RG-7446 OR MPDL-3280A) [Other terms] AND (HCC OR hepatocellular) [Condition/disease]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

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

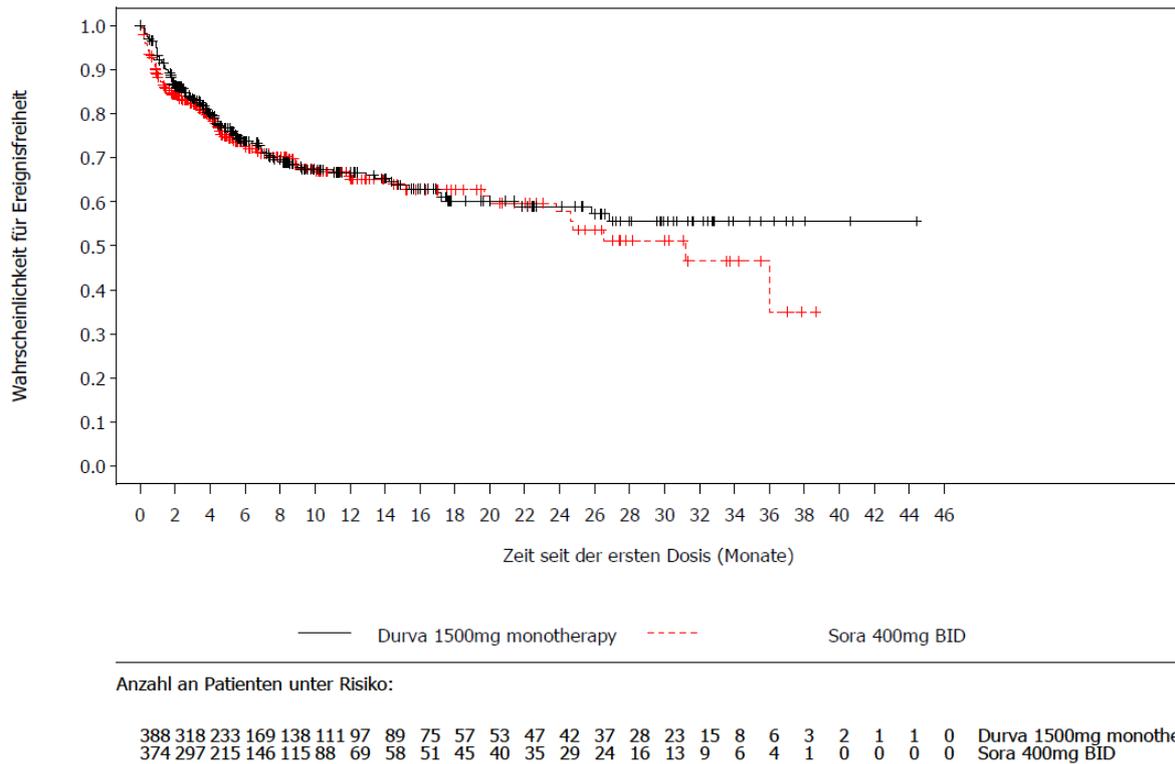


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021

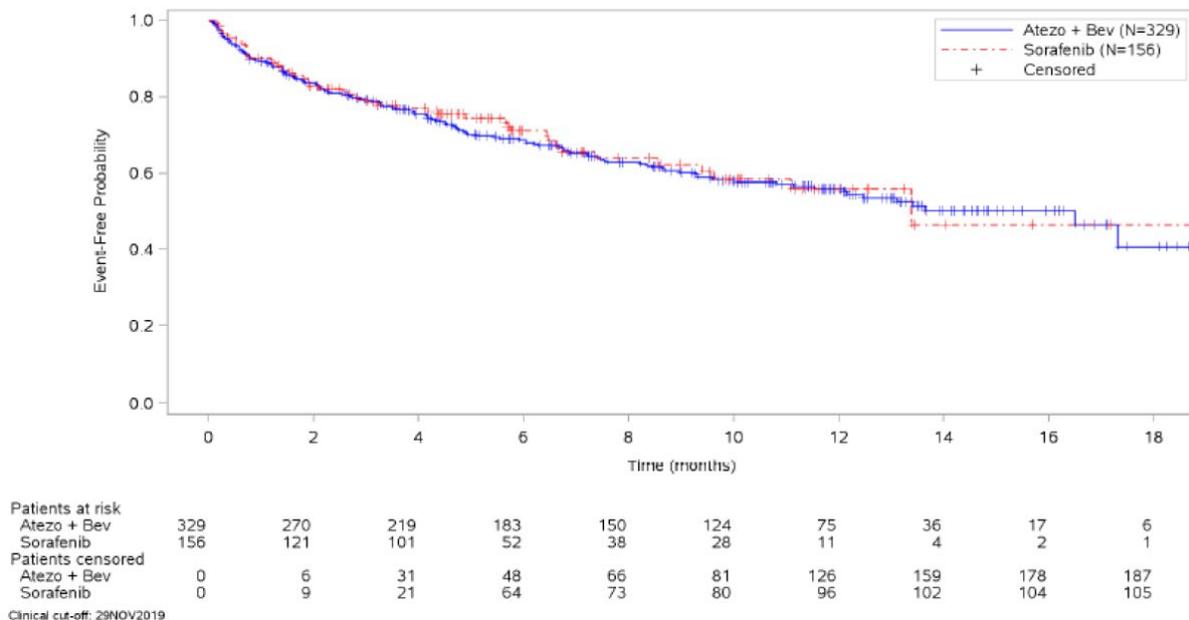


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 2. Datenschnitt 29.11.2019

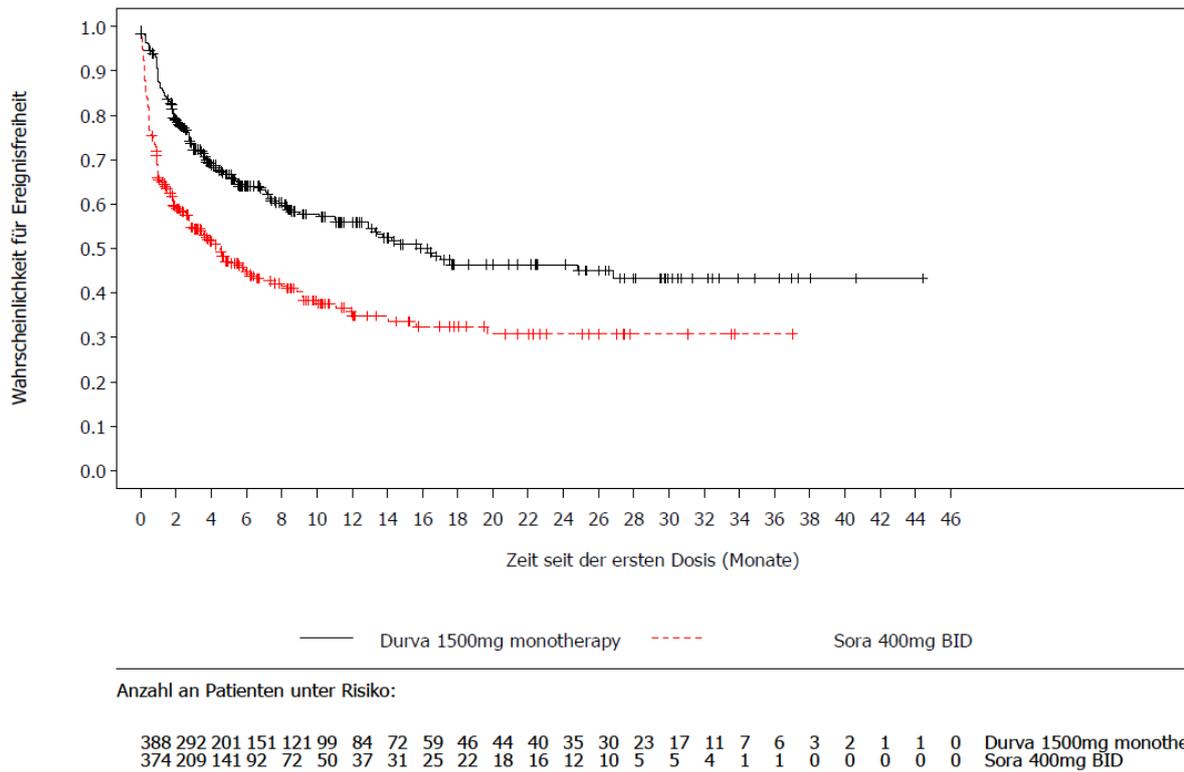


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021

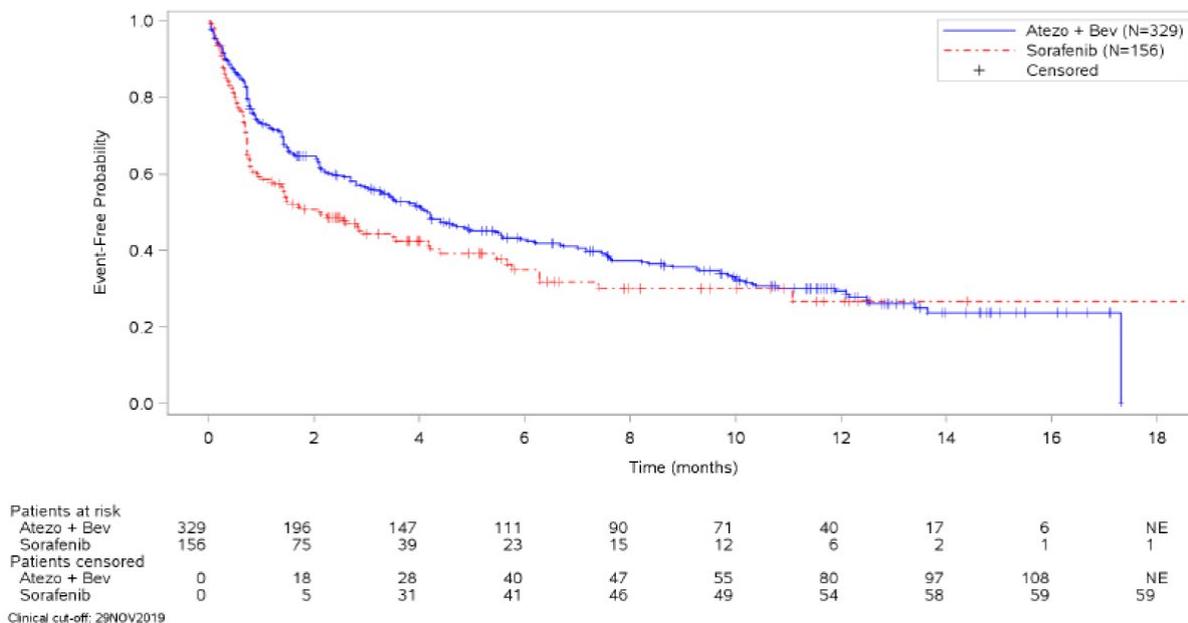
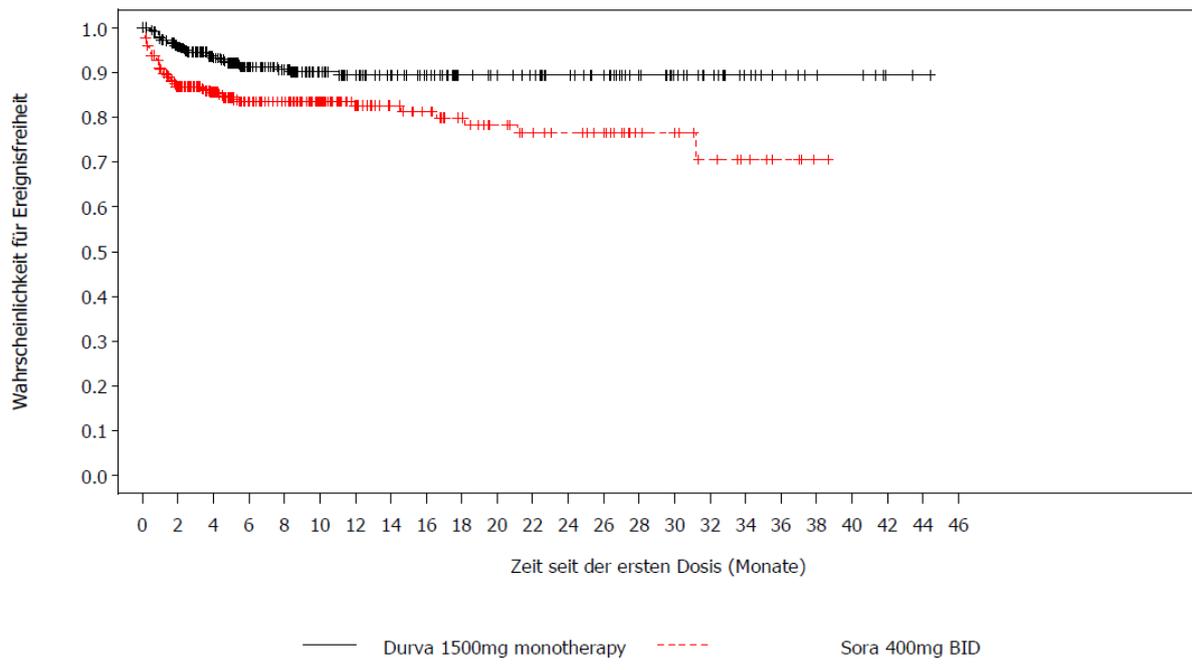


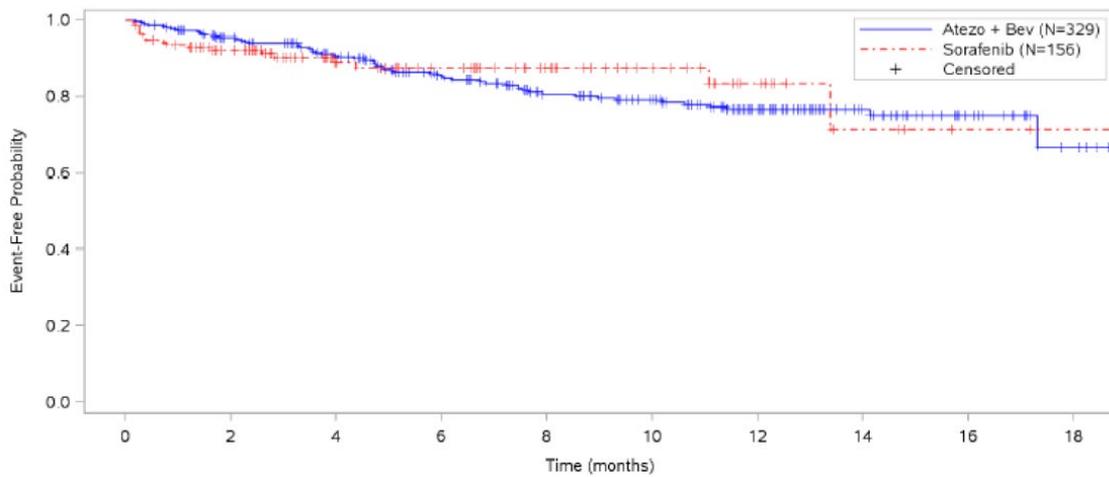
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 2. Datenschnitt 29.11.2019



Anzahl an Patienten unter Risiko:

388	344	258	193	163	129	112	101	90	70	66	61	54	49	37	31	22	15	11	7	6	2	1	0	Durva 1500mg monothe
374	303	238	171	136	105	80	67	61	53	46	40	36	32	19	15	11	7	4	1	0	0	0	0	Sora 400mg BID

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie HIMALAYA) – 3. Datenschnitt 27.08.2021



Patients at risk											
Atezo + Bev	329	279	246	199	164	144	92	47	19	7	
Sorafenib	156	126	67	52	37	25	12	5	2	1	
Patients censored											
Atezo + Bev	0	35	55	89	113	130	178	223	250	261	
Sorafenib	0	18	74	88	103	115	127	133	136	137	

Clinical cut-off: 29NOV2019

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie IMbrave150, globale Kohorte) – 2. Datenschnitt 29.11.2019

I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 20: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Durvalumab bzw. Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^a					
SUEs					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. [n. b.; n. b.] 115 (29,6)	374	31,2 [23,8; n. b.] 111 (29,7)	0,91 [0,70;1,18]; 0,463 ^b
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51]; 0,570 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					
					0,83 [0,55;1,25]; 0,364 ^c
schwere UEs ^d					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	16,3 [11,1; n. b.] 158 (40,7)	374	4,5 [2,8; 6,1] 210 (56,1)	0,54 [0,44;0,67]; < 0,001 ^b
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01]; 0,065 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					
					0,68 [0,49;0,93]; 0,015 ^c
Abbruch wegen UEs					
Durvalumab vs. Sorafenib					
HIMALAYA	388	n. e. [n. b.; n. b.] 32 (8,2)	374	n. e. 63 (16,8)	0,45 [0,29;0,68]; < 0,001 ^b
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib					
IMbrave150	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79]; 0,815 ^b
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab					
					0,42 [0,22;0,83]; 0,012 ^c

Tabelle 20: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Durvalumab vs. Atezolizumab + Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

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

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

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

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate UEs	345 (88,9)	357 (95,5)
Infections and infestations	89 (22,9)	83 (22,2)
Pneumonia	13 (3,4)	13 (3,5)
Upper respiratory tract infection	10 (2,6)	7 (1,9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (2,6)	9 (2,4)
Blood and lymphatic system disorders	50 (12,9)	55 (14,7)
Anaemia	29 (7,5)	33 (8,8)
Thrombocytopenia	16 (4,1)	22 (5,9)
Endocrine disorders	41 (10,6)	20 (5,3)
Hypothyroidism	19 (4,9)	16 (4,3)
Metabolism and nutrition disorders	101 (26,0)	123 (32,9)
Decreased appetite	53 (13,7)	67 (17,9)
Hyperkalaemia	20 (5,2)	13 (3,5)
Hypoalbuminaemia	11 (2,8)	12 (3,2)
Hypokalaemia	9 (2,3)	12 (3,2)
Hyponatraemia	12 (3,1)	15 (4,0)
Psychiatric disorders	41 (10,6)	26 (7,0)
Insomnia	21 (5,4)	16 (4,3)
Nervous system disorders	50 (12,9)	55 (14,7)
Dizziness	11 (2,8)	8 (2,1)
Headache	16 (4,1)	17 (4,5)
Eye disorders	14 (3,6)	12 (3,2)
Cardiac disorders	16 (4,1)	15 (4,0)
Vascular disorders	31 (8,0)	73 (19,5)
Hypertension	17 (4,4)	68 (18,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	73 (18,8)	95 (25,4)
Cough	31 (8,0)	22 (5,9)
Dysphonia	4 (1,0)	26 (7,0)
Dyspnoea	16 (4,1)	18 (4,8)
Epistaxis	4 (1,0)	12 (3,2)
Oropharyngeal pain	1 (0,3)	10 (2,7)
Gastrointestinal disorders	195 (50,3)	265 (70,9)
Abdominal distension	7 (1,8)	11 (2,9)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
Abdominal pain	37 (9,5)	63 (16,8)
Abdominal pain upper	23 (5,9)	20 (5,3)
Ascites	26 (6,7)	20 (5,3)
Constipation	42 (10,8)	35 (9,4)
Diarrhoea	58 (14,9)	167 (44,7)
Dyspepsia	15 (3,9)	20 (5,3)
Nausea	37 (9,5)	53 (14,2)
Stomatitis	4 (1,0)	29 (7,8)
Vomiting	19 (4,9)	35 (9,4)
Hepatobiliary disorders	36 (9,3)	39 (10,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	135 (34,8)	243 (65,0)
Alopecia	5 (1,3)	53 (14,2)
Dry skin	14 (3,6)	16 (4,3)
Erythema	2 (0,5)	14 (3,7)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	1 (0,3)	174 (46,5)
Pruritus	56 (14,4)	24 (6,4)
Rash	40 (10,3)	51 (13,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	96 (24,7)	84 (22,5)
Arthralgia	37 (9,5)	21 (5,6)
Back pain	34 (8,8)	13 (3,5)
Muscle spasms	6 (1,5)	15 (4,0)
Myalgia	8 (2,1)	10 (2,7)
Pain in extremity	4 (1,0)	12 (3,2)
Renal and urinary disorders	26 (6,7)	38 (10,2)
Reproductive system and breast disorders	11 (2,8)	9 (2,4)
General disorders and administration site conditions	149 (38,4)	174 (46,5)
Asthenia	49 (12,6)	44 (11,8)
Fatigue	38 (9,8)	71 (19,0)
Influenza like illness	10 (2,6)	5 (1,3)
Mucosal inflammation	2 (0,5)	16 (4,3)
Oedema peripheral	24 (6,2)	19 (5,1)
Pyrexia	36 (9,3)	33 (8,8)
Investigations	123 (31,7)	122 (32,6)
Alanine aminotransferase increased	44 (11,3)	20 (5,3)
Amylase increased	9 (2,3)	10 (2,7)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)
(mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
Aspartate aminotransferase increased	56 (14,4)	24 (6,4)
Blood alkaline phosphatase increased	10 (2,6)	9 (2,4)
Blood bilirubin increased	23 (5,9)	29 (7,8)
Gamma-glutamyltransferase increased	12 (3,1)	19 (5,1)
Lipase increased	23 (5,9)	15 (4,0)
Platelet count decreased	7 (1,8)	13 (3,5)
Weight decreased	11 (2,8)	36 (9,6)
Injury, poisoning and procedural complications	29 (7,5)	13 (3,5)

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

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

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
SOC^b		
PT^b		
HIMALAYA		
Gesamtrate SUEs	115 (29,6)	111 (29,7)
Infections and infestations	21 (5,4)	23 (6,1)
Metabolism and nutrition disorders	13 (3,4)	7 (1,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (2,8)	9 (2,4)
Gastrointestinal disorders	22 (5,7)	35 (9,4)
Hepatobiliary disorders	16 (4,1)	15 (4,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0,5)	10 (2,7)
General disorders and administration site conditions	18 (4,6)	9 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)

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

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	158 (40,7)	210 (56,1)
Infections and infestations	18 (4,6)	21 (5,6)
Blood and lymphatic system disorders	16 (4,1)	18 (4,8)
Anaemia	9 (2,3)	12 (3,2)
Metabolism and nutrition disorders	28 (7,2)	34 (9,1)
Hyponatraemia	5 (1,3)	11 (2,9)
Vascular disorders	8 (2,1)	23 (6,1)
Hypertension	4 (1,0)	23 (6,1)
Gastrointestinal disorders	29 (7,5)	48 (12,8)
Abdominal pain	4 (1,0)	12 (3,2)
Diarrhoea	6 (1,5)	16 (4,3)
Hepatobiliary disorders	12 (3,1)	15 (4,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,3)	49 (13,1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	34 (9,1)
General disorders and administration site conditions	24 (6,2)	27 (7,2)
Asthenia	9 (2,3)	10 (2,7)
Fatigue	0 (0)	11 (2,9)
Investigations	56 (14,4)	53 (14,2)
Alanine aminotransferase increased	12 (3,1)	7 (1,9)
Aspartate aminotransferase increased	26 (6,7)	12 (3,2)
Lipase increased	16 (4,1)	11 (2,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150)

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

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
HIMALAYA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	32 (8,2)	63 (16,8)
Infections and infestations	2 (0,5)	7 (1,9)
Influenza	0 (0)	1 (0,3)
Liver abscess	0 (0)	2 (0,5)
Peritonitis	0 (0)	1 (0,3)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonia	0 (0)	3 (0,8)
Septic shock	1 (0,3)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,3)	0 (0)
Oesophageal adenocarcinoma stage 0	1 (0,3)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	4 (1,1)
Anaemia	0 (0)	1 (0,3)
Haematotoxicity	0 (0)	1 (0,3)
Lymphopenia	0 (0)	1 (0,3)
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (0,3)
Immune system disorders	1 (0,3)	0 (0)
Drug hypersensitivity	1 (0,3)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	3 (0,8)
Decreased appetite	0 (0)	1 (0,3)
Hyperkalaemia	0 (0)	1 (0,3)
Hyponatraemia	0 (0)	1 (0,3)
Psychiatric disorders	1 (0,3)	0 (0)
Completed suicide	1 (0,3)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (0,8)	3 (0,8)
Cerebral haematoma	0 (0)	1 (0,3)
Cerebrovascular accident	1 (0,3)	0 (0)
Hepatic encephalopathy	0 (0)	1 (0,3)
Metabolic encephalopathy	0 (0)	1 (0,3)
Myasthenia gravis	1 (0,3)	0 (0)
Neuritis	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab vs. Sorafenib (HIMALAYA) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab N = 388	Sorafenib N = 374
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,3)	15 (4,0)
Dermatitis exfoliative generalised	0 (0)	1 (0,3)
Erythema multiforme	0 (0)	2 (0,5)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	6 (1,6)
Pruritus	0 (0)	2 (0,5)
Rash	1 (0,3)	2 (0,5)
Rash maculo-papular	0 (0)	2 (0,5)
Skin toxicity	0 (0)	1 (0,3)
Skin ulcer	0 (0)	1 (0,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0,5)	3 (0,8)
Arthralgia	0 (0)	1 (0,3)
Back pain	1 (0,3)	0 (0)
Immobilisation syndrome	1 (0,3)	0 (0)
Osteitis	0 (0)	1 (0,3)
Pain in extremity	0 (0)	1 (0,3)
Renal and urinary disorders	1 (0,3)	3 (0,8)
Acute kidney injury	1 (0,3)	1 (0,3)
Haematuria	0 (0)	1 (0,3)
Proteinuria	0 (0)	1 (0,3)
General disorders and administration site conditions	2 (0,5)	7 (1,9)
Asthenia	2 (0,5)	1 (0,3)
Death	0 (0)	2 (0,5)
Face oedema	0 (0)	1 (0,3)
Fatigue	0 (0)	3 (0,8)
Investigations	4 (1,0)	3 (0,8)
Alanine aminotransferase increased	2 (0,5)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0,5)	1 (0,3)
Blood bilirubin increased	0 (0)	2 (0,5)
Platelet count decreased	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
IMbrave150		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	62 (16,8)	19 (10,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (6,3)	2 (1,1)
Aszites	2 (0,5)	0 (0)
Kolitis	2 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinalblutung	3 (0,8)	0 (0)
Oesophagusblutung	2 (0,5)	0 (0)
Oesophagusvarizen mit Blutung	4 (1,1)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	3 (0,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	2 (1,1)
Autoimmune Hepatitis	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,8)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,8)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (0,8)	0 (0)
Untersuchungen	7 (1,9)	2 (1,1)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,8)	1 (0,6)
Transaminasen erhöht	2 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	3 (1,7)
Hirnblutung	0 (0)	2 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,6)	1 (0,6)
Proteinurie	4 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	4 (2,3)
Gefaesserkrankungen	5 (1,4)	0 (0)
Varizenblutung	2 (0,5)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (IMbrave150) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
SOC ^b PT ^b		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1.500 mg, die alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

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

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Daten zur pädiatrischen Anwendung in anderen Indikationen werden derzeit in einem laufenden Verfahren evaluiert.

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

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

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.18
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.19
II 2.1 Behandlungsdauer	II.19
II 2.2 Verbrauch.....	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RKI	Robert Koch-Institut
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Durvalumab als Monotherapie angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC.

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

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

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

Der pU charakterisiert das Anwendungsgebiet als erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B, die nicht für eine lokoregionale Therapie geeignet sind, oder im BCLC-Stadium C.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

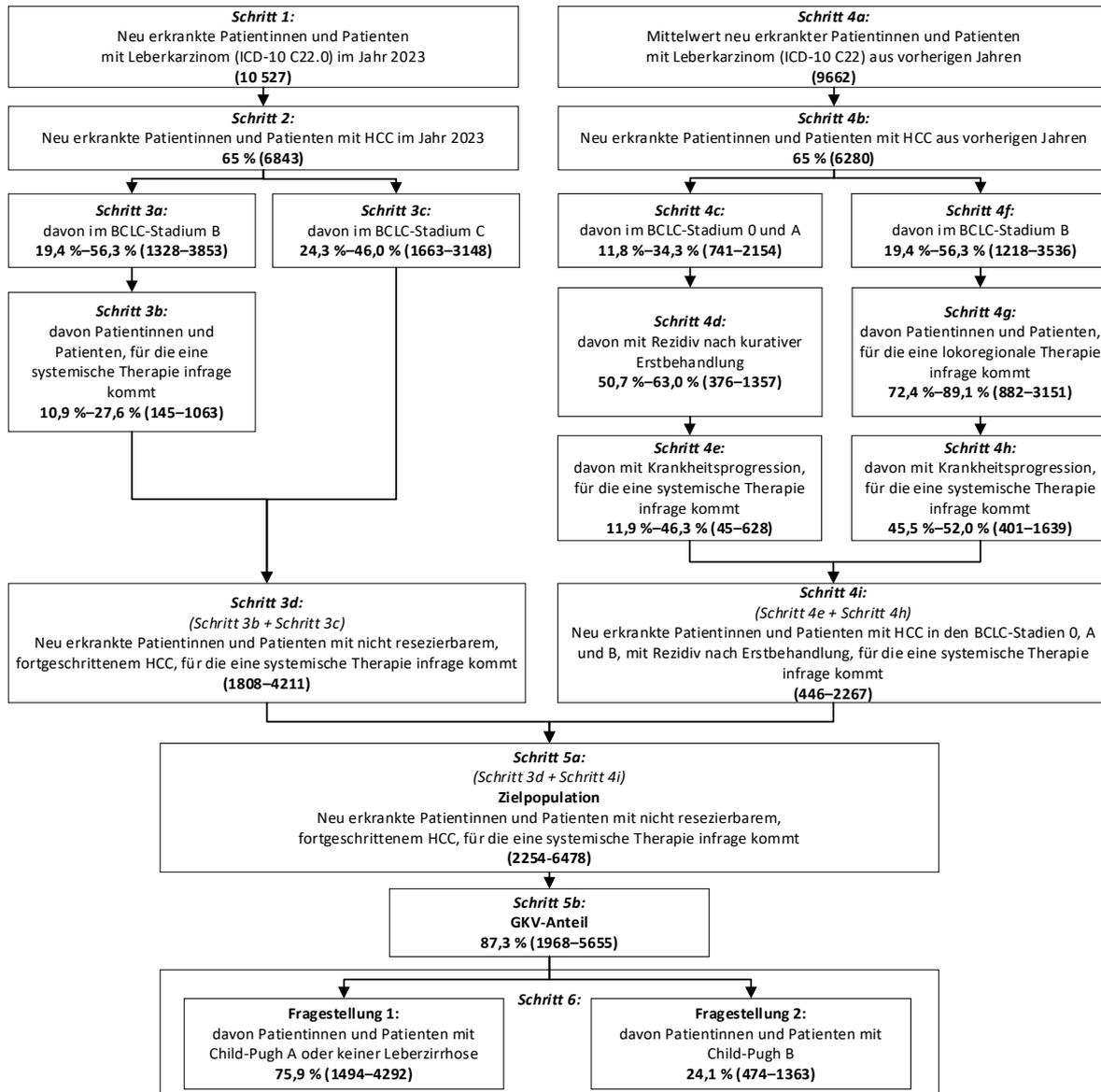
Laut pU waren bisher nur eingeschränkt systemische Therapieoptionen für das fortgeschrittene HCC in der Erstlinie verfügbar. Therapeutische Optionen, die ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweisen und dabei die Leberfunktion und die Lebensqualität erhalten, seien essentiell, um möglichst vielen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein längeres Gesamtüberleben zu ermöglichen. Da das HCC nach Angaben

des pU als weitgehend nicht chemosensitiv eingestuft wird, seien alternative Wirkansätze und Therapiestrategien, die nicht auf klassischen Chemotherapieregimen basieren, von essentieller Bedeutung.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind. Er weist darauf hin, dass er entsprechend der Herleitung aus dem Verfahren zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab aus dem Jahr 2020 [2,3] – unter Berücksichtigung aktualisierter Parameter – vorgegangen ist.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom;
 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.
 Revision

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2023

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [4] die aktuell verfügbaren geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten des Leberkarzinoms, klassifiziert mit dem Diagnosecode C22 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), bis zum Jahr 2019. Er extrapoliert mittels linearer Regression die

geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten der Jahre 2010 bis 2019 für die darauffolgenden Jahre. Die so für das Jahr 2023 berechneten Inzidenzraten multipliziert er mit der jeweiligen vom Statistischen Bundesamt für den Stichtag 31.12.2023 auf Tausender gerundeten, geschätzten männlichen bzw. weiblichen Gesamtbevölkerung. Hierbei wurde auf die Variante 6 (G1-L2-W2, niedrige Geburtenhäufigkeit bei moderater Lebenserwartung und Wanderungssaldo) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zurückgegriffen [5]. Auf diese Weise berechnet er für das Jahr 2023 eine Anzahl von 10 527 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom – davon 3398 Frauen und 7129 Männer.

Schritt 2: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im Jahr 2023

Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [6] entnimmt der pU, dass der Anteil des HCC an allen Lebertumoren in Deutschland bei 65 % liegt. Angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl der Neuerkrankten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) berechnet der pU eine Anzahl von 6843 Patientinnen und Patienten mit HCC.

Schritt 3a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B

Der monozentrischen vergleichenden Kohortenstudie von Ganslmayer et al. (2014) [7] mit 484 Patientinnen und Patienten mit HCC, die zwischen 1999 und 2013 am Universitätsklinikum Erlangen behandelt wurden, entnimmt der pU einen Anteil von 19,4 % HCC-Erkrankter, die zum Diagnosezeitpunkt dem BCLC-Stadium B zugeordnet worden waren.

Einer retrospektiven Studie von Kirstein et al. (2017) [8] entnimmt der pU den Anteil von 56,3 % von Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zum Diagnosezeitpunkt. Die Studie schloss 2101 Betroffene mit HCC, die zwischen 2000 und 2015 an der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden, ein und hatte zum Ziel, u. a. die Erst- und Folgebehandlung von neu diagnostizierten Betroffenen mit HCC zu untersuchen.

Der pU geht somit von einer Anteilsspanne von 19,4 % bis 56,3 % aus und berechnet entsprechend eine Anzahl von 1328 bis 3853 Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B.

Schritt 3b: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU verweist auf die S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des HCC und biliärer Karzinome [9], in der für Patientinnen und Patienten mit HCC im intermediären Stadium (= BCLC-Stadium B) eine lokoregionale Therapie mit TACE oder transarterieller Radiotherapie (TARE) empfohlen wird. Demnach ist die TACE indiziert bei Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B mit multinodulärem oder großem HCC, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen, und nach Ausschluss von Kontraindikationen. Kontraindikationen sind u. a. eine hohe Tumorlast und reduzierter Leberfunktion (Child-Pugh-Score B > 7). Ebenso

kann gemäß Leitlinie die TARE nach Beschluss des Tumorboards bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden. Für den pU umfassen die nachfolgenden Angaben zur TACE daher auch die lokoregionale Therapie mittels TARE (auch als selektive interne Radiotherapie [SIRT] bezeichnet). Der pU stützt seine Vorgehensweise auf die Angaben aus der S3-Leitlinie [9] und der BCLC Strategie zu Prognosevorhersage und Behandlungsempfehlung von Reig et al. (2022) [10]. Demnach ist für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die die TACE bzw. TARE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt, eine systemische Therapie angezeigt.

Auf Basis dieser Annahmen und um den Anteil der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die eine TACE ungeeignet ist, zu bestimmen, entnimmt er Angaben aus den Publikationen von Geschwind et al. (2016) [11] und Marrero et al. (2016) [12], die zur internationalen prospektiven Registerstudie GIDEON veröffentlicht wurden. In der GIDEON-Studie wurde zwischen 2009 und 2012 bei 3202 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem HCC die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib untersucht [12]. Der pU berechnet mittels der Angaben aus der Publikation von Marrero et al. (2016) [12] einen Anteil von 10,9 % (= $62 \div 571$) HCC-Erkrankter im BCLC-Stadium B und einem Child-Pugh im Stadium B8 oder B9, für die eine TACE kontraindiziert ist. Diesen Anteil setzt der pU für diesen Schritt als Untergrenze an. Nach eigenen Angaben entnimmt der pU den Anteil von 27,6 %, den er als Obergrenze ansetzt, aus der Publikation von Geschwind et al. (2016) [11].

Der pU geht somit von einem Anteil in einer Spanne von 10,9 % bis 27,6 % aus und berechnet eine Spanne von 145 bis 1063 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 3c: Neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C

Der pU verweist auf die S3-Leitlinie [9], in der für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C eine systemische Therapie empfohlen wird. Daher werden vom pU alle Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium C für die Zielpopulation berücksichtigt (= 100%).

Aus der bereits in Schritt 3a identifizierten Publikation von Kirstein et al. (2017) [8] entnimmt er den Anteil von 24,3 % von Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C zum Diagnosezeitpunkt als Untergrenze. Als Obergrenze verwendet er einen Anteil aus der deutschen, registerbasierten Studie von Weinmann et al. (2014) [13]. Bei einem Anteil von 46 % der 681 Patientinnen und Patienten im Beobachtungszeitraum 2004 bis 2009 wurde die HCC-Erkrankung dem BCLC-Stadium C zugeordnet.

Der pU wendet die Anteilsspanne von 24,3 % bis 46 % auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Anzahl von 1663 bis 3148 Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium C.

Schritt 3d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus den Schritten 3b und 3c

Um die gesamte Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zu ermitteln, bildet der pU die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3b und 3c. Auf diese Weise ergibt sich eine Spanne von 1808 bis 4211 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4a: Mittelwert neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom aus den vorherigen Jahren

Zur Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung in ein höheres Stadium fortschreiten, berechnet der pU zuerst den Mittelwert der Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) der Jahre 2013 bis 2022. Für die Jahre 2013 bis 2019 verwendet er die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten des Leberkarzinoms mittels Datenbankabfrage vom ZfKD [4]. Die Inzidenzraten der Jahre 2020 bis 2022 bestimmt der pU durch Extrapolation (siehe Schritt 1). Für die Berechnung der jeweiligen geschlechtsspezifischen Fallzahlen durch Multiplikation mit den Bevölkerungszahlen legt der pU für das Jahr 2021 die Angaben aus der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes (auf Tausender abgerundet) [14] zugrunde und für das Jahr 2022 die Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6: G1-L2-W2) (auf Tausender gerundet) [5]. Der pU berechnet auf diese Weise eine mittlere Inzidenz von 9662 Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom aus den vorherigen Jahren.

Schritt 4b: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren

Der pU wendet den in Schritt 2 beschriebenen Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom (65 %) auf die in Schritt 4a berechnete mittlere Inzidenz der Vorjahre an. Auf diese Weise ermittelt er eine Anzahl von 6280 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit HCC aus den Vorjahren.

Schritt 4c: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium 0 und A

Aus den bereits in Schritt 3a beschriebenen Publikationen entnimmt der pU Anteile für die Bestimmung neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0 und A. Der pU geht von einem Anteil in einer Spanne von 11,8 % (Stadium 0: 2,5 %; Stadium A: 9,3 % [8]) bis 34,3 % (Stadium 0: 1,2 %; Stadium A: 33,1 % [7]) aus und berechnet entsprechend eine Anzahl von 741 bis 2154 Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose in den BCLC-Stadien 0 und A.

Schritt 4d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4c mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung

Die Untergrenze entnimmt der pU der retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie aus Australien von Gory et al. (2015) [15], in der das Überleben von 148 Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0 und A nach Erstlinientherapie mit chirurgischer Resektion verglichen mit Radiofrequenz-Ablation (RFA) über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren untersucht wurde. Bei 75 der 148 (= 50,7 %) behandelten Patientinnen und Patienten trat ein Rezidiv auf.

Die Obergrenze (Anteil von 63,0 %) entnimmt der pU der retrospektiven Beobachtungsstudie (Beobachtungszeitraum 10 Jahre) aus Frankreich von Hocquet et al. (2015) [16], in der das Überleben von Patientinnen und Patienten mit HCC und Child-Pugh A und B nach Erstlinientherapie mit chirurgischer Resektion oder RFA und vorab erfüllten Mailand-Kriterien (1 Tumorherd < 5 cm oder bis zu 3 Tumorherde jeweils \leq 3 cm, jeweils ohne makroskopische Gefäßinvasion und ohne extrahepatische Metastasen) (n = 281), untersucht wurde. Hierbei wurden 177 Patientinnen und Patienten mit einer Progression in Form von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen erfasst [16].

Auf Basis der vom pU angegebenen Anteilsspanne von 50,7 % bis 63,0 % lässt sich eine Spanne von 376 bis 1357 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt berechnen.

Schritt 4e: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4d mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für die Ermittlung des Anteils zieht der pU die bereits in Schritt 4d verwendete Studie von Hocquet et al. (2015) [16] heran.

Aus dieser geht hervor, dass 21 der 177 (11,9 %) Patientinnen und Patienten mit Progression ihrer Erkrankung als 1. Rezidivtherapie eine systemische Therapie mit Sorafenib erhielten. Weitere Patientinnen und Patienten erhielten entweder keine Therapie, wurden mit einer chirurgischen Resektion, RFA oder einer TACE behandelt oder erhielten eine Transplantation [16].

Der pU setzt als Untergrenze den Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Studie an, die Sorafenib als 1. Rezidivtherapie erhielten (11,9 %). Als Obergrenze setzt er die Summe der Anteile der Patientinnen und Patienten, die als 1. Rezidivtherapie entweder mit Sorafenib oder mit TACE behandelt wurden (46,3 %) an.

Somit lässt sich auf Basis der angegebenen Anteilsspanne (11,9 % bis 46,3 %) eine Spanne von 45 bis 628 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt berechnen.

Schritt 4f: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium B

Wie in Schritt 3a geht der pU von einem Anteil von 19,4 % bis 56,3 % für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B bei Diagnose aus [7,8]. Dies entspricht, ausgehend von der Patientenzahl aus Schritt 4b, einer Spanne von 1218 bis 3536 Patientinnen und Patienten für Schritt 4f.

Schritt 4g: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4f, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt

Der pU nutzt die in Schritt 3b ermittelten Anteile der Patientinnen und Patienten, für die eine TACE nicht infrage kommt (10,9 % bis 27,6 %), um aus diesen rechnerisch die Anteile für die Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zu berechnen, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt. Er bestimmt dabei im Umkehrschluss: 72,4 % als Untergrenze (= 100 % – 27,6 %) und 89,1 % als Obergrenze (= 100 % – 10,9 %). Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ergibt dies eine Spanne von 882 bis 3151 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4h: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4g, die progredient sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt

Die Untergrenze leitet der pU aus der spanischen monozentrischen Studie von Ciria et al. (2015) [17] ab, die das Überleben und die Krankheitsprogression nach Therapie mit TACE oder chirurgischer Resektion von 80 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zwischen 2007 und 2012 untersuchte. Die 5-Jahres-Krankheitsprogressionsrate der Patientengruppe, die mit TACE behandelt wurde (n = 44), betrug 45,5 %.

Die Obergrenze in Höhe von 52,0 % entnimmt der pU der amerikanischen retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie von Senthilnathan et al. (2012) [18] mit 285 Patientinnen und Patienten mit HCC (darunter n = 73 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B), die zwischen 2000 und 2008 eine lokoregionale Therapie erhielten.

Auf Basis der vom pU angegebenen Anteilsspanne von 45,5 % bis 52,0 % für Betroffene mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B aus vorherigen Jahren mit Rezidiv nach lokoregionaler Therapie berechnet sich eine Spanne von 401 bis 1639 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4i: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus den Schritten 4e und 4h

Um die Gesamtzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0, A und B, mit Rezidiv nach Erstbehandlung, für die eine systemische Therapie infrage kommt zu bestimmen, bildet der pU die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 4e und 4h. Auf

Basis der für diese Schritte berechneten Patientenzahlen ergibt sich eine berechnete Spanne von 446 bis 2267 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt und Ermittlung der Zielpopulation

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 3d und 4i. Insgesamt weist der pU für diesen Schritt eine Spanne von 2254 bis 6478 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 5b: GKV-Anteil

Basierend auf einem berechneten GKV-Anteil von 87,3 % [14,19] ergibt dies laut pU eine Spanne von 1968 bis 5655 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 6: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) sowie mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)

Der pU berechnet auf Basis der Angaben aus der bereits in den Schritten 3b und 4g verwendeten Publikation von Marrero et al. (2016) [12] die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh A (75,9 %) und B (24,1 %). Hierzu verwendet er als Grundgesamtheit Patientinnen und Patienten, die sich in der GIDEON-Studie in den BCLC-Stadien A und B befanden.

Auf Basis dieser Anteilswerte ermittelt der pU in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 eine Spanne von 1494 bis 4292 Patientinnen und Patienten und für Fragestellung 2 eine Spanne von 474 bis 1363 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU berechneten Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen – trotz der Unsicherheiten und Abweichungen in einzelnen Anteilswerten (Schritte 3b, 4e und 4g) – insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

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

Zu Schritt 2: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im Jahr 2023

Dem mittlerweile vorliegenden, aktuelleren RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [20] ist ein etwas niedrigerer Anteil des HCC an allen Lebertumoren in Höhe von 59 % zu

entnehmen. Damit würde sich für diesen Schritt eine geringe Spanne als vom pU ausgewiesen ergeben.

Zu den Schritten 3a und 4f: Ermittlung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B

Der vom pU in Schritt 3c herangezogenen Studie von Weinmann et al. (2014) [13] lässt sich für Patientinnen und Patienten mit HCC-Erkrankung im BCLC-Stadium B ein Anteil von 17,2 % entnehmen. Durch Anwendung dieses Anteils ergeben sich jeweils niedrigere Untergrenzen der Spannen in den Schritten 3a (1177 anstatt 1328 Patientinnen und Patienten) und 4f (1080 anstatt 1218 Patientinnen und Patienten). Mit Bezug auf die Untergrenzen der Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den beiden Fragestellungen der GKV-Zielpopulation hat dies jedoch nur eine geringfügige Abweichung zur Folge.

Zudem ist unklar inwieweit ein Teil der Patientinnen und Patienten im frühen HCC-Stadium (BCLC Stadium A1 mit 2 bis 3 Herden innerhalb der Mailand-Kriterien oder A2 mit multiplen Herden außerhalb der Mailand-Kriterien), für die eine Lokalthherapie nicht möglich ist, ebenfalls Teil der Zielpopulation sind, da auch für sie eine systemische Therapie gemäß Leitlinie [9] infrage kommen kann. Es ist davon auszugehen, dass dies vermutlich nicht viele Patientinnen und Patienten betrifft.

Zu den Schritten 3b und 4g: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten Schritt 3a, für die eine systemische Therapie infrage kommt bzw. aus Schritt 4f, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt

Für die Anteilsermittlung beider Schritte ist zu beachten, dass in die GIDEON-Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem HCC eingeschlossen wurden, für die eine systemische Therapie mit Sorafenib infrage kam und die diese dann zum Teil in Kombination mit TACE erhielten [11,12]. Die vom pU angesetzten Anteilswerte lassen sich nur eingeschränkt auf die vorherigen Teilschritte 3a und 4f (Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B) übertragen. Zudem lässt sich die Ermittlung des Anteils von 27,6 % aus der Publikation von Geschwind et al. (2016) [12] nicht nachvollziehen. Daher sind die aus diesen Schritten ermittelten Anteile mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3c: Neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C

Der pU berücksichtigt hier die in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab [21] im vergleichbaren Schritt vorgeschlagene höhere Obergrenze aus der Studie von Weinmann et al. (2014) [13]. Des Weiteren geht der pU davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie erhalten. Diese Annahme ist als Obergrenze nachvollziehbar.

Zu Schritt 4a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom aus den vorherigen Jahren

Der pU wählt eine grundsätzlich geeignete Herangehensweise, indem er die Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung aus frühen Stadien im Verlauf in höhere Stadien progrediert, mit in die Herleitung der GKV-Zielpopulation einbezieht.

Zu Schritt 4e: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus Schritt 4d mit Krankheitsprogression, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Der pU ermittelt sowohl die Unter- als auch die Obergrenze des Anteiles in diesem Schritt aus der bereits in Schritt 4d verwendeten retrospektiven Beobachtungsstudie von Hocquet et al. (2015) [17]. Der pU trifft bei der Ermittlung der Obergrenze die Grundannahme, dass zusätzlich zu dem Anteil derjenigen, die als 1. Rezidivtherapie Sorafenib erhielten, auch aus der Patientenpopulation derjenigen, die als Rezidivtherapie mit TACE behandelt werden, Patientinnen und Patienten im Laufe des Jahres potenziell für eine systemische Therapie infrage kommen. Dies ist zwar plausibel, da für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine TACE oder TAE, nicht mehr in Betracht kommt (siehe Abschnitt II 1.1). Die Annahme des pU kann jedoch tendenziell zu einer Überschätzung führen, da gegebenenfalls ein Teil dieser Patientengruppe doch auf diese Therapien anspricht.

Zu Schritt 6: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) sowie mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)

Der pU nimmt für die Berechnung der Patientengruppen in den jeweiligen Fragestellungen ausschließlich eine Unterteilung nach Child-Pugh A und B vor. Er impliziert damit, dass Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose ebenfalls im Stadium Child-Pugh A enthalten sind.

Zwar basieren die ermittelten Anteilswerte auf der in der Dossierbewertung zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 [22] vorgeschlagenen differenzierten Analyse der Angaben von Marrero et al. [12]. Es ist jedoch zu beachten, dass der pU bei der Ermittlung der Anteilswerte aus dieser Studie auch Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium A einschließt. Ohne Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten lägen die ermittelten Anteilswerte dennoch in einer vergleichbaren Größenordnung.

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Es erfolgt ein Abgleich mit dem Verfahren zu Atezolizumab im selben Anwendungsgebiet [21] und den Patientenzahlen aus dem zugehörigen Beschluss [23], die im Verfahren zu Durvalumab + Tremelimumab im selben Anwendungsgebiet [24,25] noch einmal bestätigt wurden. Die vom damaligen Hersteller im Dossier zu Atezolizumab [2] vorgelegte Spanne der

GKV-Zielpopulation betrug 1299 bis 3332 für Fragestellung 1 und 413 bis 1058 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2. Die Spannen wurden in der zugehörigen Nutzenbewertung als in der Größenordnung plausibel bewertet. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass sich unter Berücksichtigung einer breiteren Spanne für den Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C eine höhere Obergrenze ergeben hätte [21]. Im zugehörigen Beschluss wurde für Fragestellung 1 eine Spanne von ca. 1300 bis 3770 und für Fragestellung 2 eine Spanne von ca. 410 bis 1200 Patientinnen und Patienten angesetzt [23]. Dabei wurde der Anteil der Betroffenen mit HCC im BCLC-Stadium C aus der Publikation von Weinmann et al. (2014) [13] in Höhe von 46 % – wie auch im vorliegenden Verfahren (siehe Schritt 3c der Herleitung des pU) – bei der angepassten Berechnung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [26] berücksichtigt.

Die im vorliegenden Dossier vom pU berechneten Spannen (Fragestellung 1: 1494 bis 4292 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: 474 bis 1363 Patientinnen und Patienten) liegen für beide Fragestellungen etwas höher als die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Atezolizumab [23]. Die Abweichung liegt in den nachfolgend genannten Aspekten begründet:

- höhere Inzidenz des Leberkarzinoms im Betrachtungsjahr (Schritt 1; vorliegend 10 527 vs. 9394 Patientinnen und Patienten im damaligen Verfahren) und in den vorherigen Jahren (Schritt 4a; vorliegend 9662 vs. 9014 Patientinnen und Patienten im damaligen Verfahren)
- geringfügig höherer Anteil des HCC an allen Leberkarzinomen in den Schritten 2 und 4b (vorliegend 65 % vs. 62,4 % bzw. 62,9 % im damaligen Verfahren)
- geringfügig höhere Untergrenze des Anteils an Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B in den Schritten 3a und 4f (vorliegend 19,4 % vs. 17,2 % im damaligen Verfahren)

Unter Berücksichtigung eines aktuelleren, niedrigeren Anteils des HCC an allen Lebertumoren (jeweils 59 % in den Schritten 2 und 4b) und einer niedrigeren Untergrenze zum Anteilswert der Betroffenen im BCLC-Stadium B (17,2 % in den Schritten 3a und 4f aus der bereits in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab [21] hingewiesenen Studie von Weinmann et al. (2014) [13]) ergeben sich insgesamt Patientenzahlen in einer ähnlichen Größenordnung im Vergleich zu jenen im Beschluss zu Atezolizumab [23].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen

identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet die Inzidenzen für die Jahre 2024 bis 2029 mittels linearer Regression analog zum Vorgehen in Abschnitt II 1.3.1 (Schritt 1) und weist so für das Jahr 2024 eine prognostizierte Zahl von 10 640 Neuerkrankungen aus, die bis zum Jahr 2029 leicht auf 11 165 ansteigt.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Durvalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) ^b , davon:	1968–5655	Die vom pU berechnete Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen trotz der beschriebenen Unsicherheiten insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.
	▪ Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1)	1494–4292	
	▪ Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)	474–1363	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Durvalumab-Monotherapie infrage kommen.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

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

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab entsprechen den Fachinformationen [1,27].

Da in den Fachinformationen von Durvalumab [1] und Atezolizumab [27] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab entsprechen den Fachinformationen [1,27].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht (15 mg/kg) [27]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [28] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU veranschlagten Ziffern gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) geben korrekt den Stand des EBM-Katalogs vom 4. Quartal 2023 wieder.

Der pU setzt für die intravenöse Verabreichung Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab Kosten für Infusionen an. Die Angaben sind plausibel.

Es könnten für Durvalumab sowie für Atezolizumab + Bevacizumab, den Fachinformationen zufolge [1,27,29], zusätzlich zu den Angaben des pU Kosten für verschiedene Kontrolluntersuchungen angesetzt werden.

Ferner setzt der pU Kosten für eine Ösophago-Gastroduodenoskopie (EBM-Ziffer 13400) an, weil gemäß der Fachinformation von Atezolizumab [27] vor Beginn der Behandlung ein Screening auf Ösophagusvarizen durchgeführt werden sollte. Diese Leistung fällt nur 1-malig zu Behandlungsbeginn an und ist demnach in Folgejahren nicht zu berücksichtigen.

Der pU setzt für Durvalumab sowie für Atezolizumab + Bevacizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [30,31].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Durvalumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 77 940,85 €. Für Atezolizumab + Bevacizumab berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 142 156,34 € bis 146 758,12 €. Die Jahrestherapiekosten bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sind plausibel.

Bei Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (Kontrolluntersuchungen).

Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Durvalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) ^b	76 394,37	246,48	1300,00	77 940,85	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Atezolizumab + Bevacizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ^b (Fragestellung 1)	138 213,59 ^{c, d} – 141 893,17 ^{c, e}	462,75 ^{d, f} – 514,95 ^e	3480,00 ^{d, f} – 4350,00 ^e	142 156,34 ^d – 146 758,12 ^e	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
BSC ^g	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (Erstlinienbehandlung) mit Child-Pugh B ^b (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Durvalumab-Monotherapie infrage kommen.</p> <p>c. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU.</p> <p>d. Untergrenze basierend auf dem Verbrauch der Dosierung von Atezolizumab von 1200 mg alle 3 Wochen.</p> <p>e. Obergrenze basierend auf dem Verbrauch der Dosierung von Atezolizumab von 840 mg alle 2 Wochen.</p> <p>f. Der pU weist auf Basis des 4-wöchigen Schemas geringere Kosten aus.</p> <p>g. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Gegenanzeigen laut Fachinformation von Durvalumab [1] wieder. Dabei nimmt er an, dass nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten aufgrund dieser Kontraindikation nicht für eine Therapie mit Durvalumab als Monotherapie geeignet ist.

Für den Anteil an Therapieabbrüchen verweist der pU auf die zulassungsrelevante HIMALAYA-Studie, wonach 8,2 % der Patientinnen und Patienten im Durvalumab-Arm der Studie und 16,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben.

Laut pU ist anzunehmen, dass nur wenige Patientinnen und Patienten die Durvalumab Monotherapie aufgrund individueller Entscheidungen, beispielsweise aus klinischen Gründen (Allgemeinzustand, Vorliegen weiterer Erkrankungen) oder aufgrund persönlicher Präferenz (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe), ablehnen.

Der pU geht davon aus, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten ambulant versorgt wird. Dem pU zufolge ist eine valide quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich

II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November. 2023.
2. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A20-97 [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-45_atezolizumab_addendum-zum-auftrag-a20-97_v1-0.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Leberkarzinom ICD-10 C22.0. Stand: September [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2023]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabelle_aufbau&levelid=1674119348313&acceptscookies=false#astructure.
6. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 31.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9047910E498E9FD7D0912F77720709BE.internet101?blob=publicationFile.
7. Ganslmayer M, Hagel A, Dauth W 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. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13900>.
8. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32(10): 1730-1738. <https://doi.org/10.1111/jgh.13761>.

9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Langversion). Version 4.0 [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: 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.
10. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76(3): 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
11. Geschwind JF, Kudo M, Marrero JA et al. TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON. *Radiology* 2016; 279(2): 630-640. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150667>.
12. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1140-1147. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.020>.
13. Weinmann A, Koch S, Niederle IM et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(3): 279-289. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a8a793>.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
15. Gory I, Fink M, Bell S et al. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(5): 567-576. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.953572>.
16. Hocquet A, Balageas P, Laurent 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): 749-757. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1068382>.
17. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB 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): 1153-1161. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.023>.

18. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ 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): 1432-1442.
<https://doi.org/10.1002/hep.24812>.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 18.07.2023]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
20. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-57_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4840/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_BAnz.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/download/a23-27-und-a23-30_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6204/2023-10-05_AM-RL-XII_Tremelimumab_D-924_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) [online]. 2021 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf.
27. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840mg/1.200mg. Stand: August. 2023.
28. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
29. Samsung Bioepis. Fachinformation Aybintio. Stand: März. 2023.
30. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.