

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Durvalumab
(neues Anwendungsgebiet, hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie,
in Kombination mit Tremelimumab)**

veröffentlicht am 3. Juli 2023

Vorgangsnummer 2023-04-01-D-922

IQWiG Bericht Nr. 1585

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Durvalumab (Imfinzi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Symptomatik
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 3. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Ausmaß des Zusatznutzens
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Tremelimumab (Imjudo®) betrifft ein neues Anwendungsgebiet. Durvalumab / Tremelimumab wurde jetzt zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren, hepatozellulären Karzinoms. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
HCC, keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose Child-Pugh A	Atezolizumab + Bevacizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-
HCC, Leberzirrhose Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Therapie des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Standard ist jetzt die Kombination Atezolizumab / Bevacizumab. Diese Kombination bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist HIMALAYA, eine große, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Durvalumab / Tremelimumab in zwei Dosierungsschemata gegenüber Durvalumab Monotherapie oder Sorafenib.
- Durvalumab / Tremelimumab führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Ansprechrate, zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Durvalumab / Tremelimumab niedriger als unter Sorafenib.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Durvalumab / Tremelimumab ist eine wirksamere und besser verträgliche Therapie als Sorafenib bei Pat. mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab ist nicht belegt, allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich. Dieser Unterschied wird die individuelle Therapieentscheidung leiten.

2. Einleitung

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2022 wurden 10.500 Neuerkrankungen erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt zwischen 10 und 75 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand der Pat. sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].

3. Stand des Wissens

Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie sind wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt [Kudo]. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [5]. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur leichten Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [6].

Der nächste Standard-verändernde Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [7]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten ist diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie geworden. Für Patienten mit Kontraindikationen wie Lebertransplantation oder Autoimmunerkrankungen stehen die beiden TKIs Lenvatinib oder Sorafenib zur Verfügung.

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Tremelimumab ein Anti-CTLA-4-Antikörper. Beide gehören zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Durvalumab / Tremelimumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Cheng 2022 [7, 8]	Erstlinie Child-Pugh A	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	501	11 vs 30 ⁶	4,3 vs 6,9 0,65 ⁷ p < 0,0001	13,4 vs 19,2 0,66 p = 0,0009
Abou-Alfa [9], 2022	Erstlinie	Sorafenib	Durvalumab + Tremelimumab	782	5,1 vs 20,1	4,1 vs 3,8 0,90 n. s. ⁸	13,8 vs 16,4 0,78 p = 0,0035
		Sorafenib	Durvalumab	778	5,1 vs 17,0	4,1 vs 3,7 1,02 n. s.	13,8 vs 16,6 0,86 n. s.

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷**Hazard Ratio für für Neue Therapie**; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Aufgrund der Daten aus der HIMALAYA-Studie wurde Durvalumab / Tremelimumab von der FDA im Oktober 2022, von der EMA im Februar 2023 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist HIMALAYA, eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasste 1.324 Pat. Sie war vierarmig mit einer initialen 1:1:1:1-Randomisierung:

- Sorafenib	389 Pat.
- Durvalumab Monotherapie	389 Pat.
- Durvalumab / Tremelimumab (75 mg)	153 Pat.
- Durvalumab / Tremilimumab (STRIDE)	393 Pat.

Die Kombination STRIDE bestand aus der einmaligen Gabe von Tremelimumab, gefolgt von Durvalumab in vierwöchigen Intervallen. Der dritte Datenschnitt erfolgte am 27. August 2021. Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen

Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Als Vergleichstherapie wurde Atezolizumab + Bevacizumab festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von HIMALAYA. Dieser Endpunkt wurde von der Kombination Durvalumab / Tremelimumab erreicht (HR 0,78; p = 0,0035). Die Durvalumab Monotherapie führte numerisch auch zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

Im indirekten Vergleich vergleicht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse von Durvalumab / Tremelimumab mit den Ergebnissen von Atezolizumab / Bevacizumab aus IMBRAVE150. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen.

4. 3. 2. Morbidität

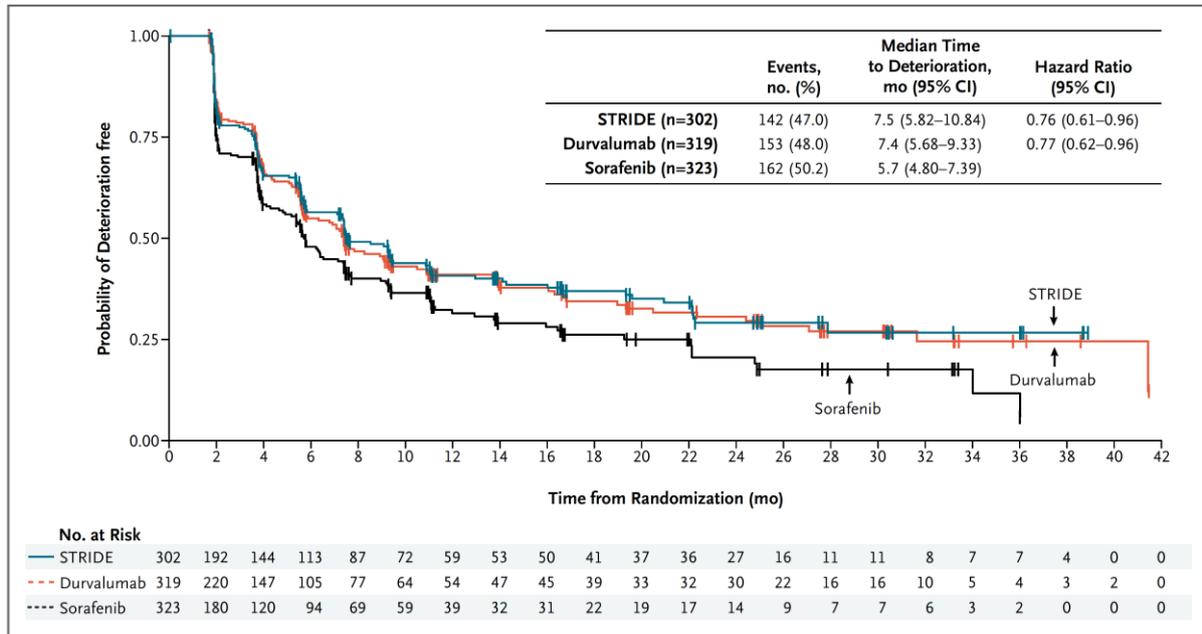
4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab steigerte die Ansprechrate auf 20,1% gegenüber 5,1% im Sorafenib-Arm. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde nicht verlängert.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ HCC18 und der Skala EQ-5D-5L VAS erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands ist in der Primärpublikation graphisch dargestellt, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands nach EORTC QLQ-C30 [9]



Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Immuncheckpoint-Inhibitor-Arme gegenüber Sorafenib. Ergebnisse eines indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab liegen nicht vor.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [9]

Table 3. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in the Safety Analysis Population.*				
Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+D (n=152)
Treatment-emergent adverse events of any cause				
Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145 (95.4)
Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52 (34.2)
Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60 (39.5)
Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23 (15.1)
Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58 (38.2)
Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12 (7.9)
Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29 (19.1)
Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19 (12.5)
Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0	0
Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26 (17.1)
Treatment-related adverse events				
Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106 (69.7)
Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28 (18.4)
Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32 (21.1)
Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13 (8.6)
Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42 (27.6)
Leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡	2 (1.3)
Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18 (11.8)
Any immune-mediated leading to death	6 (1.5)§	0	0	0
Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15 (9.9)

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 lag unter Durvalumab / Tremelimumab mit **25,8** vs **36,9%** niedriger als im Kontrollarm. Dominierend unter Durvalumab / Tremelimumab waren immunvermittelte Nebenwirkungen mit 12,6%.

Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab / Tremelimumab bei **8,2%** vs **11,0%** im Placebo-Arm. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug **7,7%** vs **7,2%** unter Sorafenib.

4. 3. 3. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. In der Gesamtschau wird der fehlende Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen Durvalumab / Tremelimumab und Atezolizumab / Bevacizumab korrekt identifiziert. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab / Tremelimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1 für Durvalumab / Tremelimumab: 5

6. Kombinationstherapie

Durvalumab wird regelhaft in Kombination, d. h. nach einer einmaligen Initialtherapie mit Tremelimumab eingesetzt. Die Kombination mit weiteren antineoplastischen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab ist im direkten Vergleich wirksamer als Sorafenib bei Pat. mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Durvalumab / Tremelimumab zu diskutieren:

Gibt es eine Rolle für Durvalumab / Tremelimumab beim fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC?

Im indirekten Vergleich zeigte die Kombination Durvalumab / Tremelimumab keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber der zwischenzeitlich zugelassenen Kombination Atezolizumab / Bevacizumab. Der Vergleichsarm mit Sorafenib zeigte fast eine identische Gesamtüberlebenszeit in IMBRAVE150 und HIMALAYA. Das bestätigt die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG, dass die Studien vergleichbar sind, obwohl die Einschlusskriterien und damit auch das Patientenkollektiv nicht komplett identisch waren.

Also geht es im wesentlichen um das Toxizitätsprofil. Das wird in der Kombination Atezolizumab / Bevacizumab wesentlich durch den Antiangiogenese-Antikörper bestimmt. Insbesondere bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Bevacizumab ist Durvalumab / Tremelimumab eine Alternative.

Child-Pugh B

Der G-BA hat für diese Pat. eine Subgruppe gebildet. Das ist medizinisch sinnvoll, methodisch aber in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht. Insgesamt waren nur etwa 2% der Pat. von HIMALAYA im Stadium Child-Pugh B. Hier ist eine separate Auswertung nicht zielführend.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2018. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Juli 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al.: Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 31:4067–4075, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372)
6. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
8. 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 76:862-873, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030)

9. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al.: Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8), published June 6, 2022. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen) und Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover) erarbeitet.