

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. April 2024

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

**Durvalumab**

**(neues Anwendungsgebiet, hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie Monotherapie)**

**veröffentlicht am 15. März 2024**

**Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1009**

**IQWiG Bericht Nr. 1743**

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®) Monotherapie folgt der frühen Nutzenbewertung von Durvalumab / Tremelimumab in diesem Anwendungsgebiet. Durvalumab Monotherapie 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 ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit
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 oder die Kombination Durvalumab / Tremelimumab. Diese beiden Kombinationen bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist HIMALAYA, eine große, randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der u. a. Durvalumab Monotherapie gegenüber Sorafenib verglichen wurde.
- Durvalumab Monotherapie führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Ansprechrates, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu einer statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im indirekten Vergleich war die Durvalumab Monotherapie der Kombination Atezolizumab / Bevacizumab nicht signifikant unterlegen (HR 1,30; p=0,0635), auch nicht der Kombination Durvalumab / Tremelimumab.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Durvalumab niedriger als unter Sorafenib, unter Atezolizumab Bevacizumab und unter Durvalumab / Tremelimumab.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält die Durvalumab Monotherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Durvalumab Monotherapie ist eine wirksamere und besser verträgliche Therapie als Sorafenib bei Pat. mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab und gegenüber Durvalumab / Tremelimumab ist nicht belegt, allerdings ist die Nebenwirkungsrate niedriger und das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit der Kombinationstherapien ist die Monotherapie mit Durvalumab eine mögliche Alternative.

## 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. 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, 8]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten wurde diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie. Er wurde 2023 durch die Kombination der beiden Immuncheckpoint-Inhibitoren Durvalumab / Tremelimumab erweitert. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab ist nicht belegt, allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich.

Für Patienten mit Kontraindikationen wie Lebertransplantation oder Autoimmunerkrankungen stehen die beiden TKIs Lenvatinib oder Sorafenib zur Verfügung.

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Durvalumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC**

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
HIMALAYA [9, 10]	Erstlinie	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.

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

Aufgrund der Daten aus der HIMALAYA-Studie wurde Durvalumab als Monotherapie von der EMA im Oktober 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 vierte Datenschnitt erfolgte am 23. Januar 2023. 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 nicht mehr den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, hier wird jetzt auch die Kombination Durvalumab / Tremelimumab empfohlen.

##### **4. 3. Patienten-relevante Endpunkte**

###### **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von HIMALAYA. Eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit wurde durch Durvalumab mit 2,8 Monaten erreicht, der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ( $p=0,0675$ ).

Im indirekten Vergleich vergleicht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse von Durvalumab mit den Ergebnissen von Atezolizumab / Bevacizumab aus IMBRAVE150. Hier zeigte sich ein Unterschied in der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 2,8 Monaten zugunsten von Atezolizumab / Bevacizumab, aber auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR 1,30;  $p=0,0639$ ).

###### **4. 3. 2. Morbidität**

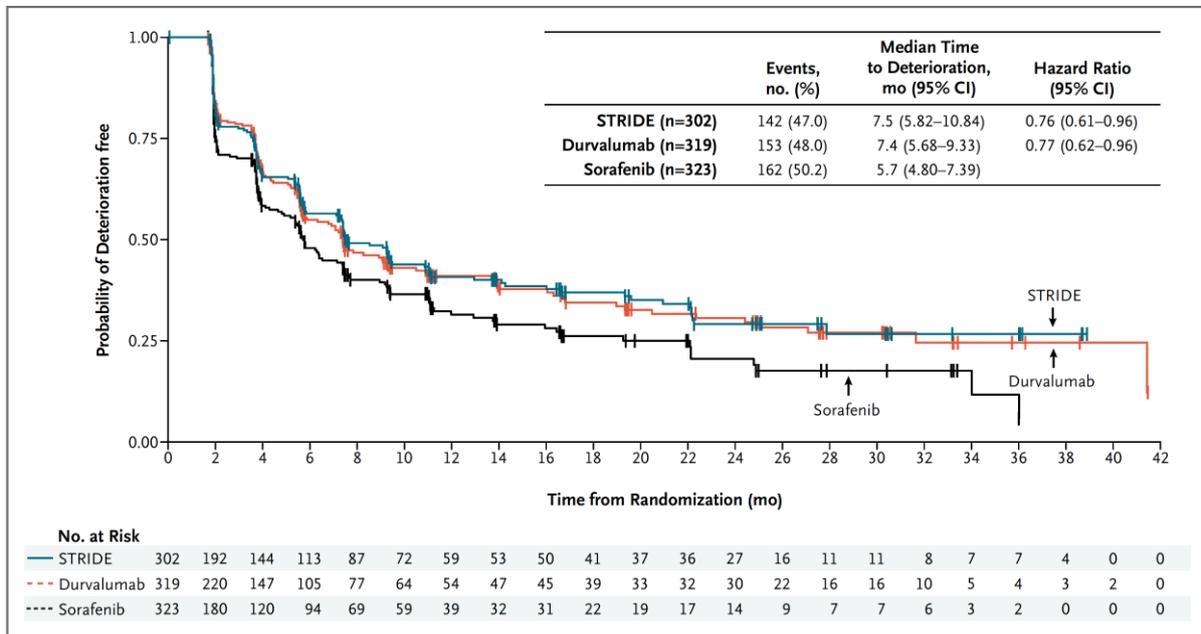
###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab steigerte die Ansprechrate auf 17,0% 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.

#### 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 mit **12,9** vs **36,9%** niedriger als im Kontrollarm. Am häufigsten unter Durvalumab waren immunvermittelte Nebenwirkungen mit 6,2%.

Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Durvalumab bei **4,1%** vs **11,0%** im Placebo-Arm. Die Rate tödlicher unerwünschter Ereignisse betrug **6,7%** 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 und Atezolizumab / Bevacizumab korrekt identifiziert. Die sehr deutlichen Unterschiede in den Nebenwirkungsraten werden aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit nicht berücksichtigt.

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 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 [11].

ESMO-MCBS v1.1 für Durvalumab: 4

#### 6. Kombinationstherapie

Durvalumab wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie eingesetzt.

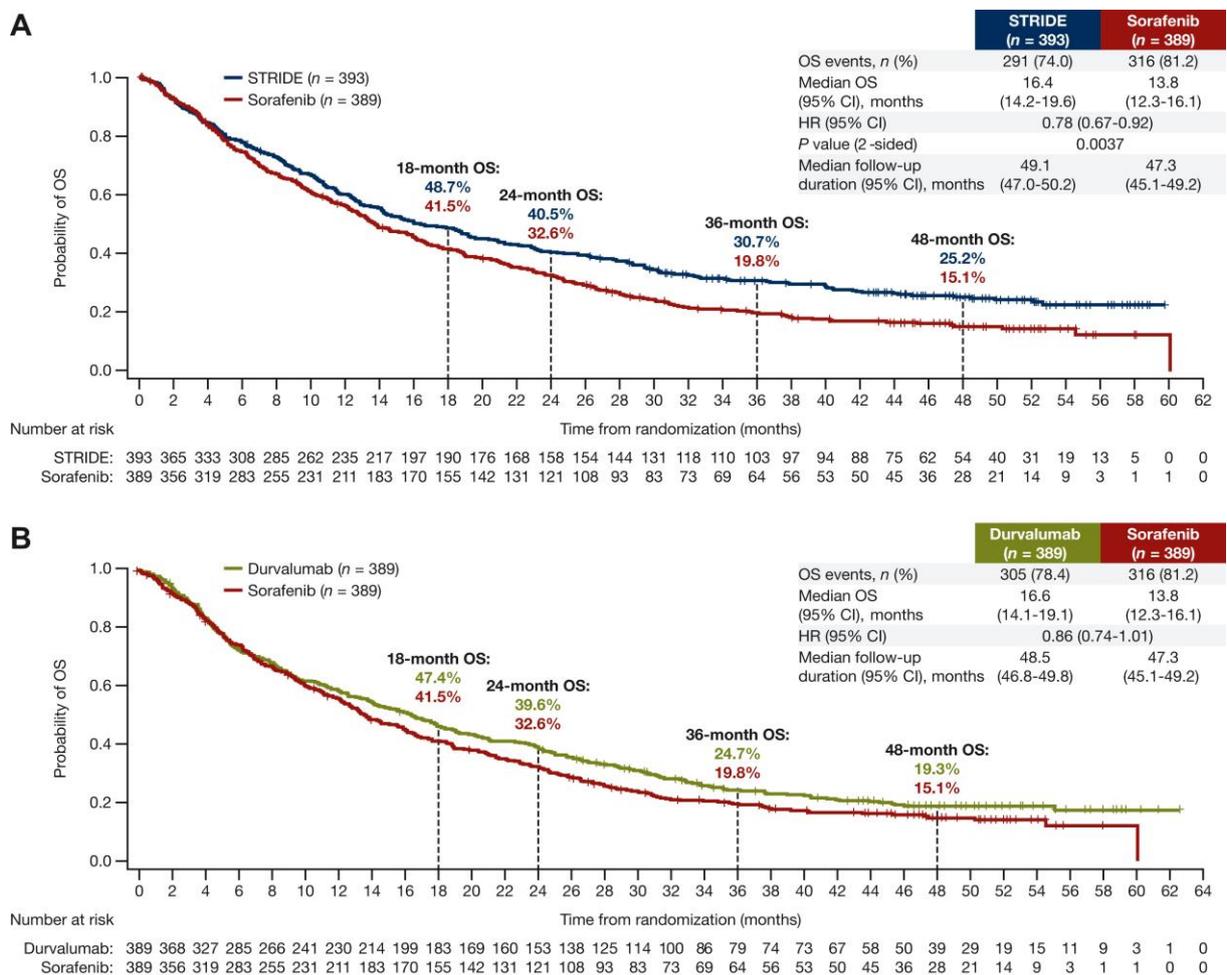
## 7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Daten zur Durvalumab Monotherapie und die Zulassung resultieren aus der dreiarmligen Studie HIMALAYA. Der Kombinationsarm mit Durvalumab / Tremelimumab führt bereits zur Zulassung und war Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung. Hier legte der G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab fest. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Durvalumab zu diskutieren:

### Gesamtüberleben

In HIMALAYA war die Kombination Durvalumab / Tremelimumab der wirksamste Arm, siehe Abbildung 3.

Abbildung 3: Gesamtüberlebenszeit [10]



Der Unterschied zugunsten der Durvalumab Monotherapie war statistisch nicht signifikant (Abbildung 2B).

Der Vergleichsarm mit Sorafenib zeigte fast eine identische Gesamtüberlebenszeit in der Studie IMBRAVE150 zur Zulassung von Atezolizumab / Bevacizumab und in HIMALAYA. Das unterstreicht die

Annahme des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG, dass die Studien unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einschlusskriterien einen orientierenden Vergleich ermöglichen, obwohl die Einschlusskriterien und damit auch das Patientenkollektiv nicht komplett identisch waren.

In diesem indirekten Vergleich war die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Atezolizumab / Bevacizumab etwas länger als unter Durvalumab Monotherapie, aber nicht statistisch signifikant.

### Nebenwirkungen

Bei der Therapieentscheidung geht es im wesentlichen um das Toxizitätsprofil. Das wird in der Kombination Atezolizumab / Bevacizumab vor allem durch Bevacizumab bestimmt. Insbesondere bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Bevacizumab ist die Durvalumab Monotherapie eine Alternative. Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen liegt unter der Durvalumab Monotherapie deutlich niedriger als unter der Kombination Durvalumab / Tremelimumab.

### 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 2,1% 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, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
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](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070)
10. Sangro B, Chan SL, Kelley RK et al.: Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol Feb 19, 2024. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.02.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005)

11. [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 (University of Toronto, Division of Gastroenterology and Hepatology, Toronto General Hospital Medical Oncology, Princess Margaret Cancer Centre Schwartz Reisman Liver Research Centre) erarbeitet.*