

# 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)  
Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet:  
hepatozelluläres Karzinom, Erstlinie, Monotherapie)

Vom 6. Juni 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	13
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung .....	14
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>24</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2023 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet „zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation**

Imfinzi als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab  
*oder*
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:**

- Best-Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Durvalumab sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Atezolizumab, Bevacizumab, Lenvatinib, Mitomycin Sorafenib und Tremelimumab
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. 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 kommen.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019
  - Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021
  - Durvalumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023
  - Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Anwendung als Erstlinientherapie 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 kommen.

Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Durvalumab infrage kommen.

Gemäß der vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für

die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Weiter hat laut vorliegender Evidenz in der genannten Patientengruppe bzw. Therapiesituation bezogen auf den Therapiestandard ein Wandel stattgefunden.

Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie<sup>2</sup> soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. Laut den Leitlinien wird den Therapieoptionen Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benennen in ihrer schriftlichen Stellungnahme die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.

Für Lenvatinib hatte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 in der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie festgestellt.

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.

Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).

In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder

---

2 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), August 2023. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 4.0

keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und werden als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib oder mit einem anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab/Pembrolizumab) angeboten werden kann. Diese Empfehlung stellt dabei für beide Therapieoptionen lediglich eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) dar. Zudem sind anti-PD-1-Antikörper nicht im Anwendungsgebiet zugelassen. Sorafenib und anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Somit wird eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab (Monotherapie):

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

Aus der schriftlichen Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren der vorliegenden Nutzenbewertung zur Frage der aktuell in der klinischen Praxis eingesetzten Therapie ging aus der Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass beide Kombinationstherapien Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Durvalumab in

Kombination mit Tremelimumab der aktuelle Therapiestandard in der klinischen Praxis sind. Dieses findet sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wieder. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wird für den vorliegenden Beschluss für die Patientengruppe a) die Kombinationstherapie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab als alternative Vergleichstherapie ergänzt.

Der vorliegende Beschluss wird zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, in einem neuen Dossier geeignete Auswertungen zum Vergleich mit der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

#### **a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Bevacizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HIMALAYA auf der Seite von Durvalumab und die Studie IMbrave150 auf der Seite von Atezolizumab + Bevacizumab ein.

#### **Beschreibung der Studie HIMALAYA**

Die Studie HIMALAYA ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Durvalumab als Monotherapie bzw. Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Sorafenib mit 4 Behandlungsrmen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Vergleich Durvalumab als Monotherapie gegenüber Sorafenib herangezogen. Die seit 2017 laufende Studie wird in 170 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt.

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 den Studienarmen Durvalumab (Monotherapie) (389 Patientinnen und Patienten) und Sorafenib (389 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Bezogen auf die Ätiologie hatten ca. 31 % der Patientinnen und Patienten eine Hepatitis B Infektion, ca. 27 % eine Hepatitis C Infektion und ca. 42 % eine nicht virale Ätiologie als Ursache des HCC.

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

Für die Studie HIMALAYA liegen insgesamt 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 02.09.2019: Interimsanalyse für objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens
- 2. Datenschnitt 22.05.2020: Interimsanalyse für Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt 27.08.2021: finale Analyse des Gesamtüberlebens
- 4. Datenschnitt 23.01.2023: explorative Langzeit-Follow-up-Daten zu Gesamtüberleben und SUE

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUE wurden im Dossier Analysen zum 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 und zum 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 vorgelegt. Da der 4. Datenschnitt vom 23.01.2023 nicht präspezifiziert war (Spezifizierung in Protokoll-Version 7 vom 22.9.2021 nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens), wurden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der 3. Datenschnitt vom 27.08.2021 wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Beschreibung der Studie IMbrave150

Die Studie IMbrave 150 ist eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die von 2018 bis 2022 in 111 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt wurde.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie 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 einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) bzw. mit Sorafenib (N = 183) im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt. Bezogen auf die Ätiologie hatten ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eine Hepatitis B Infektion, ca. 20 % eine Hepatitis C Infektion und ca. 29 % eine nicht virale Ätiologie als Ursache des HCC.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Für die Studie IMbrave150 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 29.08.2019: primäre Analyse des PFS und finale Analyse des Gesamtüberlebens
- 2. Datenschnitt 29.11.2019: 3-Monate-Sicherheitsupdate der Food and Drug Administration (FDA): nur Auswertungen zu UEs

- 3. Datenschnitt 31.08.2020: Analyse u. a. des Gesamtüberlebens und PFS im Rahmen der Zulassung auf Verlangen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum aktuellsten Datenschnitt vom 31.08.2020 vor. Zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor, die vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt werden. Die Analyse der UE-Endpunkte basiert auf den aktuellsten Datenschnitten vom 29.11.2019 (Gesamtpopulation) bzw. 29.08.2019 (chinesische Kohorte).

#### *Zum indirekten Vergleich*

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit.

Bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und des Brückenkomparators sind sich die Studien HIMALAYA und IMbrave150 ähnlich.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien HIMALAYA und IMbrave150 sind die demografischen und klinischen Charakteristika hinreichend vergleichbar. Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Anteile an Patientinnen und Patienten, die von einer makrovaskulären Invasion und/oder einer extrahepatischen Ausbreitung betroffen sind (Studie HIMALAYA ca. 65 % vs. Studie IMbrave150 ca. 76 %). Dies ist vernachlässigbar, da für dieses Charakteristikum keine relevanten Effektmodifikationen bekannt sind. Größere Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen zeigen sich hinsichtlich der Ätiologie des HCC, ein bekannter Effektmodifikator, durch eine Infektion mit Hepatitis B (Studie IMbrave150 ca. 50% vs. Studie HIMALAYA ca. 31 %) bzw. nicht viraler Ätiologie (Studie IMbrave150 ca. 29 % vs. Studie HIMALAYA ca. 42 %). Diese Unterschiede spiegeln sich teilweise auch in unterschiedlichen Anteilen der asiatischen Region in den Studien wider (Studie HIMALAYA ca. 42 % vs. Studie IMbrave150 46 %).

Die geplante Beobachtung der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und schwere UE unterscheidet sich zwischen den Studien. In der vorliegenden Bewertung haben diese Unterschiede in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunkte zur Morbidität keine Konsequenzen, da unabhängig hiervon keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vorliegen.

Es zeigen sich Unterschiede zwischen den Sorafenib-Armen der Studien HIMALAYA und IMbrave150 (1. Datenschnitt), sowohl bei der medianen Behandlungsdauer (4,1 Monate vs. 2,8 Monate) wie auch bei der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben (13,3 Monate vs. 10,4 Monate). Für die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten 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.

Zusammenfassend sind zwischen den Studien HIMALAYA und IMbrave150 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika vorhanden, von denen jedoch

keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Sorafenib grundsätzlich infrage stellt.

#### *Ätiologie des HCC und Subgruppenanalysen*

Es bestehen Unterschiede in der viralen Ätiologie des HCC zwischen den Regionen Asien und Afrika (höherer Anteil an Hepatitis B Infektionen) und Japan, Nordamerika und dem westlichen Europa (höherer Anteil an Hepatitis C Infektionen). In Deutschland sind nicht virale (inklusive hohem Alkoholkonsum und stoffwechselbedingter Ursachen) Ätiologien sowie Hepatitis C Infektionen die Hauptursache für Lebertumore. Es liegen somit bezüglich des Merkmals Ätiologie Unterschiede in der Verteilung des Merkmals zwischen den Patientinnen und Patienten der Studienpopulation und den Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. In der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich in Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC (Hepatitis B oder C vs. nichtvirale Ätiologie) eine Effektmodifikation im Gesamtüberleben zum Vorteil für die Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC. Begründet auf die vorliegende Datenkonstellation wären diesbezügliche Daten wünschenswert gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat diesbezügliche Subgruppenanalysen lediglich auf Basis eines nicht prä-spezifizierten Datenschnitts der HIMALAYA-Studie vorgelegt (Datenschnitt vom 23.01.2023), welcher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird. Diese Analysen wiesen nicht-signifikante Interaktionstests auf. Aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich sind keine Aussagen über potentielle Effektmodifikationen für den Vergleich von Durvalumab und Atezolizumab + Bevacizumab möglich.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab (Monotherapie) und Atezolizumab + Bevacizumab. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab somit nicht belegt.

##### Morbidität und Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Es zeigen sich sowohl bei der Studie HIMALAYA als auch bei der Studie IMbrave150 Unterschiede in den Beobachtungsdauern. 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 nicht erfüllt wäre.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Es sind bei 88,9 % der Patientinnen und Patienten der Studie HIMALAYA und bei 95,5 % der Patientinnen und Patienten der Studie IMbrave150 UE aufgetreten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab (Monotherapie) im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.

### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE*

Für schwere UE liegt eine systematisch unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Studien vor. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential.

Durch die niedrige Ergebnissicherheit sind die Anforderungen an einen indirekten Vergleich nicht erfüllt.

### *PRO-CTCAE, Immunvermittelte UE und Blutungen*

Die Endpunkte PRO-CTCAE und Blutungen wurden in den Studien HIMALAYA und/oder IMbrave150 erhoben, aber es wurden keine Daten zum Endpunkt im Dossier vorgelegt.

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs fehlt eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien.

Die durch den pharmazeutischen Hersteller im Stellungnahmeverfahren zu den immunvermittelten UE und Blutungsereignissen nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt der HIMALAYA-Studie sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da Angaben zur Vergleichbarkeit der Operationalisierungen zwischen den Studien weiterhin fehlen. Darüber hinaus liegen für die Studie IMbrave150 u. a. aufgrund der fehlenden zusammenfassenden Analyse der immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt immunvermittelte UE wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Für die Endpunkte PRO-CTCAE, Blutungen sowie immunvermittelte UE liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab (Monotherapie) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose liegen Ergebnisse aus

dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie HIMALAYA mit der Studie IMbrave150 über den Brückenkomparator Sorafenib vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und insgesamt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die in den Einzelstudien erhobenen Daten zu Morbidität und Lebensqualität sind für den adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab (Monotherapie) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose nicht belegt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B in der Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Durvalumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Durvalumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Durvalumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Durvalumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine

Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Durvalumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 6 oder Nr. 8 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Eine erneute Bewertung nach § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO erfolgt dann nicht, sofern der pharmazeutische Unternehmer von der Möglichkeit der Vorlage geeigneter Auswertungen entsprechend der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Gebrauch machen will und gegenüber dem G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Inkrafttreten dieses Beschlusses unwiderruflich schriftlich die Entfristung des Beschlusses beantragt. Im Falle eines fristgemäßen Entfristungsantrags hebt der G-BA die Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses mit der Folge auf, dass die Feststellungen dieses Beschlusses dann über das Befristungsende hinaus Geltung beanspruchen.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittels Imfinzi mit dem Wirkstoff Durvalumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Imfinzi als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:**

– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

*oder*

– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab als Monotherapie:**

– Best-Supportive-Care

Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab (Studie HIMALAYA) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Studie IMbrave150) über den Brückenkomparator Sorafenib vor. Die vorgelegten Studien sind hinreichend ähnlich und zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches geeignet.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein bewertungsrelevanter Unterschied.

Für Morbidität und Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Vor- oder Nachteil von Durvalumab im Vergleich zu Atezolizumab + Bevacizumab. Es bestehen Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Durvalumab (Monotherapie) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose nicht belegt.

Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Januar 2025 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird Auswertungen in Bezug auf die mit dem vorliegenden Beschluss geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie vorzulegen.

Patientengruppe b)

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B in der Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen bezüglich der Patientenzahlen Unsicherheiten, aufgrund von einem aktuell niedrigeren Anteil des HCC an allen Lebertumoren und einer niedrigeren Untergrenze für Patientinnen und Patienten mit HCC-Erkrankung im BCLC-Stadium B, vor. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. Mai 2021). Unter Zugrundelegung einer aktuellen Inzidenz im Betrachtungsjahr 2023 (vorliegend 10 527 vs. 9394 Patientinnen und Patienten im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) ergeben sich folgende Patientenzahlen: Für Patientengruppe a) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ca. 1 440 bis 4 150 Patientinnen und Patienten und für Patientengruppe b) mit Child-Pugh B ca. 460 bis 1 320 Patientinnen und Patienten.

Im Beschluss zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Beschluss vom 20. Mai 2021) liegt eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Durvalumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

In Kombination mit Durvalumab wird Tremelimumab als Einzeldosis nur am ersten Tag des ersten Zyklus angewendet, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen.

### a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>				
Atezolizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	<i>oder</i>			
	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	<i>oder</i>			
	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bevacizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13,0
Tremelimumab	Einzeldosis an Tag 1 in Zyklus 1	1	1	1,0

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).<sup>3</sup>

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Eine gewichtsbasierte Durvalumab-Dosierung ist für Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger notwendig – Durvalumab 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39,0 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Atezolizumab + Bevacizumab</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	<i>oder</i>				
	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
	<i>oder</i>				
	1 680 mg	1 680 mg	2 x 840 mg	13,0	26,0 x 840 mg
Bevacizumab	15 mg / kg KG = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
<i>Durvalumab + Tremelimumab</i>					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39,0 x 500 mg
Tremelimumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	1,0	1 x 300 mg

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39 x 500 mg
Best-Supportive-Care <sup>4</sup>	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care <sup>4</sup>	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	120,49 €	2 044,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	162,77 €	2 742,98 €
Atezolizumab 1 200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	232,53 €	3 894,70 €

<sup>4</sup> Bei einem Vergleich von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinkaufspreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bevacizumab 25 mg/ml	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	85,42 €	1 465,91 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 167,38 €	2,00 €	120,49 €	2 044,89 €
Tremelimumab 300 mg	1 IFK	27 320,89 €	2,00 €	1 557,01 €	25 761,88 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die die G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

##### a) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2024

##### b) Erwachsene mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B, Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); Fachinformation für IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2024 15. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken