



(21691) IMJUDO, AstraZeneca AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2025

1 Zulassung Swissmedic

IMJUDO wurde von Swissmedic per 13. September 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (uHCC), die noch keine systemische Vorbehandlung erhalten haben (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

CTLA-4 wird hauptsächlich auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert. Die Interaktion von CTLA-4 mit seinen Liganden CD80 und CD86 begrenzt die Aktivierung von Effektor-T-Zellen durch eine Reihe von potenziellen Mechanismen, vor allem aber durch die Begrenzung der co-stimulatorischen Signaltransduktion über CD28.

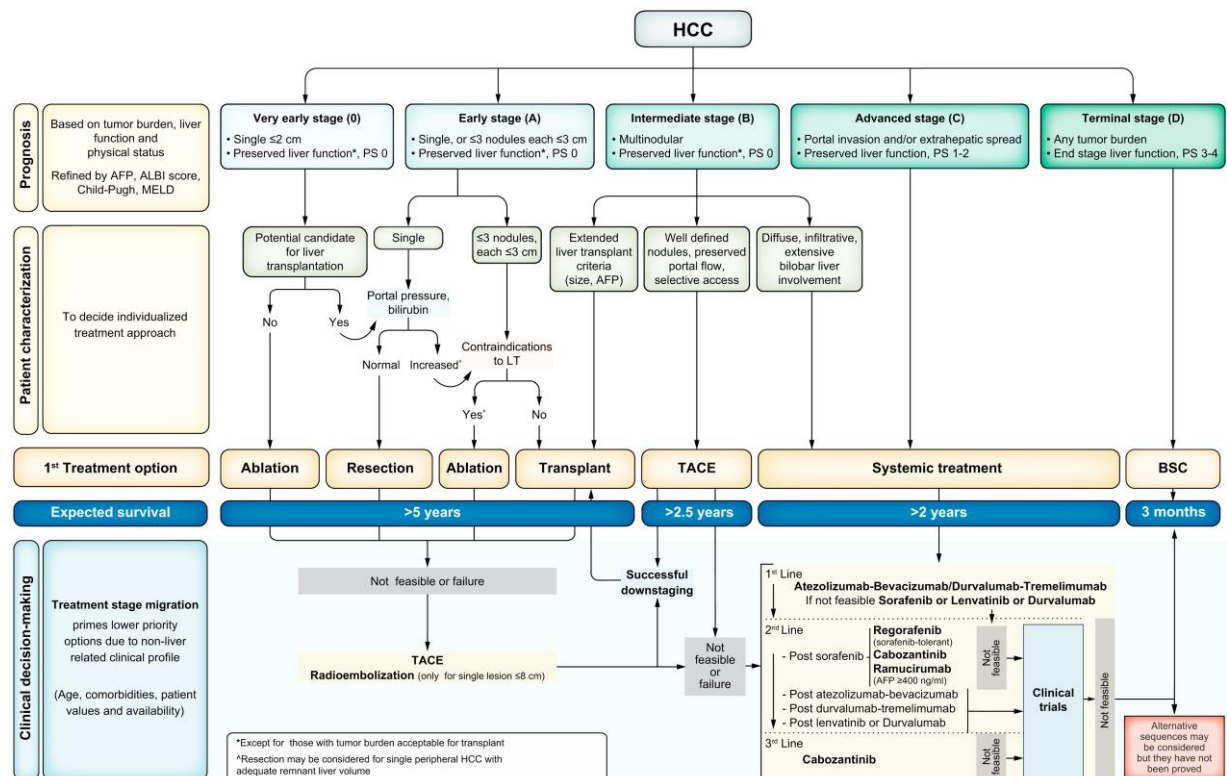
Tremelimumab ist ein selektiver, vollständig humaner IgG2-Antikörper, der die Interaktion von CTLA-4 mit CD80 und CD86 blockiert. Dadurch wird die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen verstärkt, was zu einer erhöhten T-Zell-Diversität und einer verbesserten antitumoralen Aktivität des Immunsystems führt. Die Kombination von Durvalumab, einem PD-L1-Inhibitor, und Tremelimumab verstärkt die antitumorale T-Zell-Aktivierung und -Funktion auf mehreren Ebenen der Immunantwort und erhöht so die antitumorale Immunität.

Standard of Care

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein bösartiger Tumor, der von den Leberzellen (Hepatozyten) ausgeht und solitär oder multilokulär (disseminiert) auftreten kann. In der Regel entwickelt sich ein HCC als Folge einer Leberzirrhose oder einer fortgeschrittenen Leberfibrose. Weitere Risikofaktoren sind chronische Hepatitis und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Patienten mit diesen Risikofaktoren benötigen ein halbjährliches sonographisches HCC-Screening. Als Verlaufsparmeter kann der Tumormarker Alpha-1-Fetoprotein (AFP) dienen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist erst in fortgeschrittenen Stadien durch unspezifische Beschwerden wie rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Aszites oder durch eine Leberdekomensation. Die Therapieoptionen hängen von der Tumorausbreitung und der Leberfunktion ab. Therapeutisch kommen im Frühstadium bei geeigneten Patienten die Leberteilresektion, die Radiofrequenzablation oder die Lebertransplantation in kurativer Absicht in Frage. Ansonsten können als (palliative) Massnahmen lokale Tumorabletionen oder eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. Das HCC ist weltweit die fünfthäufigste bösartige Tumorerkrankung. Ein Drittel der Betroffenen sind Männer.

Da die Prognose des HCC massgeblich von der Leberfunktion und dem Allgemeinzustand abhängt, wird für das Staging des HCC die Barcelona-Klassifikation (BCLC, „Barcelona Clinic Liver Cancer“) verwendet. Diese berücksichtigt die Leberfunktion und den ECOG-Status und dient als Orientierung für die Therapieentscheidung.

Die Prognose des HCC hängt stark vom Zeitpunkt der Diagnose ab. Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist prognostisch ungünstig. Das mediane Gesamtüberleben sowie die Therapieoptionen nach BCLC-Klassifikation (0, A, B, C, D) sind in der folgenden Abbildung¹ dargestellt:



Zurzeit stehen in der Schweiz mit NEXAVAR (Sorafenib) und LENVIMA (Lenvatinib) zwei Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) für die Erstlinientherapie des uHCC zur Verfügung. Beide Medikamente werden von der OKP vergütet. Ab dem 1. Februar 2022 wird zudem der PD-L1-Inhibitor TECENTRIQ (Atezolizumab) in Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab (AVASTIN und Biosimilars) als Erstlinientherapie des uHCC von der OKP vergütet. Diese drei Therapieoptionen stellen derzeit die einzigen in der Schweiz zugelassenen Erstlinientherapien des uHCC dar.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von IMJUDO in Kombination mit Durvalumab wurde in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie (HIMALAYA) bei Patienten mit uHCC, die nicht für eine lokoregionale Therapie in Frage kommen und bei denen zuvor keine systemische Therapie durchgeführt wurde, getestet.

Weitere unterstützende Belege für die klinische Wirksamkeit stammen aus Studie 22, einer randomisierten, offenen Phase-II-Studie. Neben der Einzeldosis à 300 mg wurden in Studie 22 vier Dosen IMJUDO à 75 mg in Kombination mit 1'500 mg Durvalumab alle vier Wochen getestet. Dieses Dosierungsschema war der Wirksamkeit des Durvalumab-Monotherapiearms nicht überlegen und mit einer höheren UAW-Rate verbunden. Die Testung dieses Dosierungsschemas in der HIMALAYA-Studie wurde sistiert.

Studie 1 (HIMALAYA) – Abou-Alfa et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8)

¹ J Hepatol. 2022 Mar;76(3):681-693.

Design

Die Wirksamkeit von STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) wurde in der HIMALAYA-Studie untersucht. HIMALAYA ist eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit Patienten mit bestätigtem uHCC, die zuvor noch keine systemische Therapie ihres uHCC erhalten haben. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im BCLC-Stadium C oder B (nicht für lokoregionale Therapie geeignet), mit Child-Pugh-Klasse A, einem ECOG Performance Score von 0 oder 1 sowie mit mind. einer messbaren Läsion gemäss RECIST v1.1. Ausschlusskriterien waren u.a. ein Aszites, eine Thrombose in der Hauptpfortader oder eine Co-Infektion mit Hepatitis B und C.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach makrovaskulärer Invasion (ja vs. nein), Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes HBV vs. bestätigtes HCV vs. andere) und ECOG-Performance-Status (0 vs. 1). Der Tumor wurde in den ersten 48 Wochen alle 8 Wochen und danach alle 12 Wochen bis zur Progression beurteilt. Überlebensbeurteilungen wurden in den ersten 3 Monaten nach Therapieende monatlich und danach alle 2 Monate durchgeführt.

Die demografischen Ausgangsmerkmale der gesamten Studienpopulation, welche im Allgemeinen repräsentativ für Patienten mit uHCC sind, waren wie folgt: männlich (83.7%), Alter <65 Jahre (50.4%) [das mediane Alter bei Studieneintritt betrug 64.0 Jahre], weiss (44.6%), asiatisch (50.7%), schwarz oder afroamerikanisch (1.7%), andere (2.3%), ECOG-PS 0 (62.6%), Child-Pugh-Klasse A (99.5%), makrovaskuläre Invasion (25.2%), extrahepatische Ausbreitung (53.4%), virale Ätiologie Hepatitis B (30.6%), Hepatitis C (27.2%), nicht infiziert (42.2%).

Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Median age (range) — yr	65.0 (22–86)	64.0 (20–86)	64.0 (18–88)
Male sex	327 (83.2)	323 (83.0)	337 (86.6)
Region			
Asia (excluding Japan)	156 (39.7)	167 (42.9)	156 (40.1)
Rest of world (including Japan)†	237 (60.3)	222 (57.1)	233 (59.9)
ECOG performance status score‡			
0	244 (62.1)	237 (60.9)	241 (62.0)
1	148 (37.7)	150 (38.6)	147 (37.8)
2	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
Child-Pugh class/score§			
A/5	295 (75.1)	284 (73.0)	277 (71.2)
A/6	92 (23.4)	96 (24.7)	102 (26.2)
B/7	4 (1.0)	8 (2.1)	10 (2.6)
Other¶	2 (0.5)	1 (0.3)	0
BCLC stage			
B	77 (19.6)	80 (20.6)	66 (17.0)
C	316 (80.4)	309 (79.4)	323 (83.0)
Etiology			
HBV	122 (31.0)	119 (30.6)	119 (30.6)
HCV	110 (28.0)	107 (27.5)	104 (26.7)
Nonviral**	161 (41.0)	163 (41.9)	166 (42.7)
Macrovascular invasion	103 (26.2)	94 (24.2)	100 (25.7)
Extrahepatic spread	209 (53.2)	212 (54.5)	203 (52.2)
AFP ≥400 ng/ml	145 (36.9)	137 (35.2)	124 (31.9)
PD-L1 status††			
Positive	148 (37.7)	154 (39.6)	148 (38.0)
Negative	189 (48.1)	190 (48.8)	181 (46.5)
Missing	52 (13.2)	42 (10.8)	45 (11.6)
Prior disease-related radiotherapy	48 (12.2)	32 (8.2)	37 (9.5)

* Data are presented as no. (%) unless indicated otherwise. Additional baseline demographic and disease characteristics are reported in Table S1. AFP denotes alpha-fetoprotein, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, PD-L1 programmed cell death ligand 1, and STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

† Includes Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Russia, Spain, Ukraine, and the United States.

‡ The ECOG performance status scale ranges from 0 to 5, with higher numbers corresponding to greater disability.

§ The Child-Pugh classification of liver disease severity is determined by the degree of ascites, serum concentrations of bilirubin and albumin, prothrombin time, and degree of encephalopathy and classified as follows: class A (well-compensated disease), score of 5 to 6; class B (significant functional compromise), score of 7 to 9; and class C (decompensated disease), score of 10 to 15.

¶ None of the above.

|| The BCLC staging classification system includes stages 0 (very early), A (early), B (intermediate), C (advanced), and D (end stage).

** No active viral hepatitis identified.

†† Baseline PD-L1 results were not available for patients who were randomly assigned but not treated. PD-L1 expression level was based on the tumor and immune cell positivity score method as PD-L1 positive (≥1%) or PD-L1 negative (<1%).

Intervention

Insgesamt wurden 1'171 Patienten im Verhältnis 1:1:1 für eine der folgenden Behandlungen randomi-

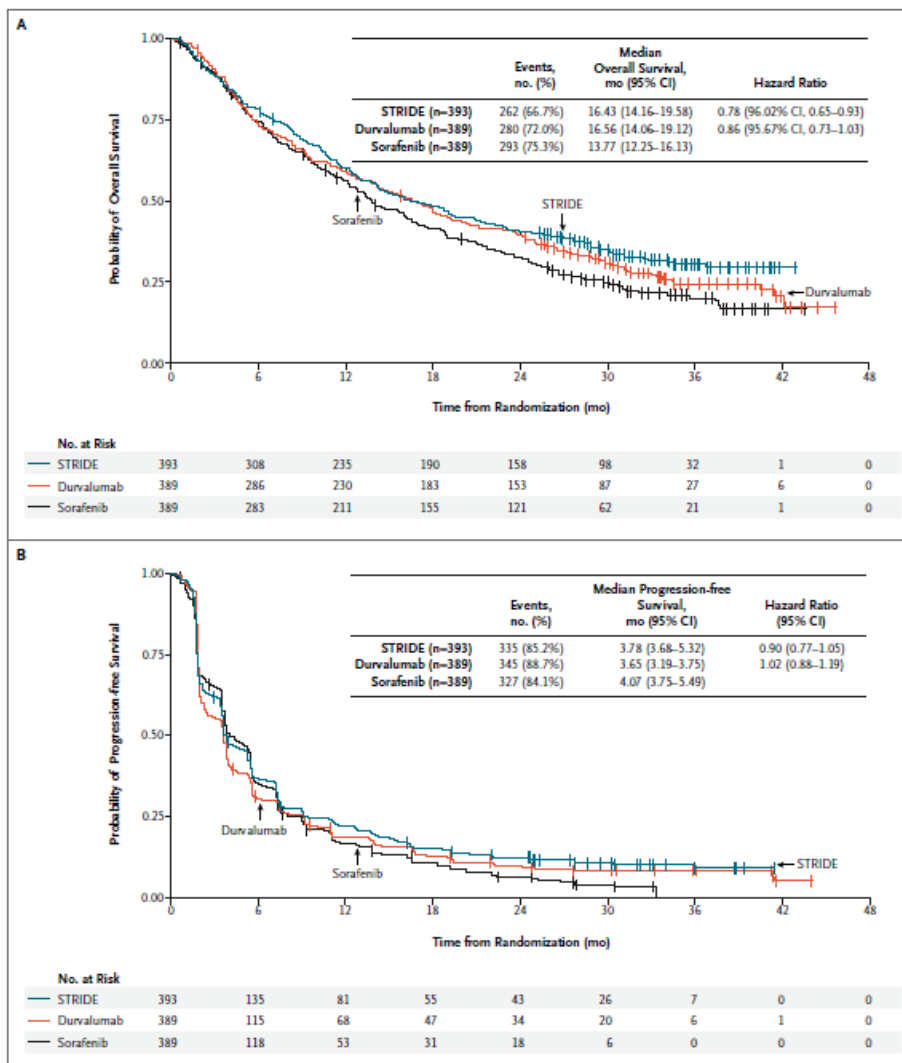
siert:

- D: Durvalumab 1'500 mg alle 4 Wochen (n=389)
- STRIDE: Tremelimumab 300 mg als einzelne Aufsättigungsdosis + Durvalumab 1'500 mg, gefolgt von Durvalumab 1'500 mg alle 4 Wochen (n=393)
- S: Sorafenib 400 mg zweimal täglich (n=389)

Die Behandlung wurde bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität oder Studienabbruch fortgeführt. Die Patienten konnten die Behandlung nach Progression fortsetzen, wenn der Prüfarzt zum Schluss kam, dass sie von der Behandlung profitierten. So konnte den Patienten unter STRIDE neben Durvalumab nochmals 300 mg Tremelimumab verabreicht werden. Die mediane Dauer der Durvalumab-Behandlung betrug 5.5 Monate unter STRIDE und Durvalumab. Die mediane Behandlungsdauer mit Sorafenib belief sich auf 4.1 Monate.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) der Therapiearme STRIDE vs. Sorafenib. Das mediane OS unter STRIDE betrug 16.4 (14.2-19.6) Monate vs. 13.8 (12.3-16.1) Monate unter Sorafenib. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für STRIDE vs. Sorafenib [HR = 0.78 (95%-KI: 0.66-0.92; p = 0.0035)]. Unter Durvalumab lag das mediane OS bei 16.6 (14.1-19.1) Monaten. Die Studie war nicht dafür ausgelegt, die Therapiearme STRIDE und Durvalumab zu vergleichen.



Sekundäre Endpunkte

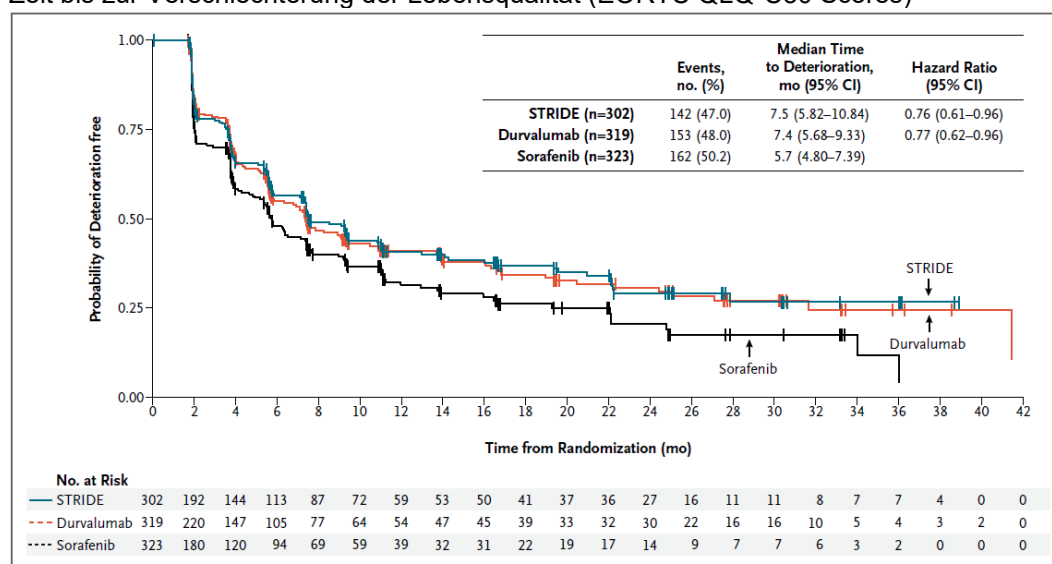
Als sekundäre Endpunkte wurden die Noninferiority und die Superiority im OS von Durvalumab vs. Sorafenib getestet. Noninferiority von Durvalumab konnte gegenüber Sorafenib mit einer HR von 0.86 gezeigt werden. Durvalumab zeigte allerdings keine Superiority vs. Sorafenib ($p=0.0674$).

Weitere sekundäre Endpunkte waren die Überlebensraten, das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur Progression (TTP), die Gesamtansprechrate (ORR), die Ansprechdauer (DoR) gemäss RECIST v1.1. und die *disease control rate* (DCR).

Die Überlebensraten nach 36 Monaten betrugen 30.7% (STRIDE), 24.7% (Durvalumab) und 20.2% (Sorafenib). Das mediane PFS betrug 3.78 (3.68-5.32) Monate für STRIDE und 4.07 (3.75-5.49) Monate für Sorafenib [HR = 0.90 (95%-KI: 0.77-1.05)]. Unter Durvalumab lag das mediane PFS bei 3.65 (3.19-3.75) Monaten und zeigte gegenüber Sorafenib eine HR von 1.02 (95%-KI 0.88-1.19). Die medianen PFS der drei Studienarme unterschieden sich nicht signifikant. Die mediane TTP war 5.4 (3.8-5.6) Monate unter STRIDE, 3.8 (3.7-5.4) Monate unter Durvalumab und 5.6 (5.1-5.8) Monate unter Sorafenib. Die Prüfärzt-bestätigte ORR betrug 20.1% unter STRIDE, 17.0% unter Durvalumab und 5.1% unter Sorafenib. Die medianen DoR (IQR) war 22.3 Monate (8.5-nicht erreicht) unter STRIDE, 16.8 (7.4-nicht erreicht) Monate unter Durvalumab und 18.4 (6.5-26.0) Monate unter Sorafenib. Die DCR lagen bei 60.1% (STRIDE), 54.8% (Durvalumab) und 60.7% (Sorafenib).

Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Response — no. (%)			
Objective†	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
Complete	12 (3.1)	6 (1.5)	0
Partial	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
Stable disease — no. (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
Disease control rate — %	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Duration of response — mo‡			
Median	22.34	16.82	18.43
IQR	8.54–NR	7.43–NR	6.51–25.99
Time to response — mo			
Median	2.17	2.09	3.78
95% CI	(1.84–3.98)	(1.87–3.98)	(1.89–8.44)

Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Scores)



Studie 2– Sangro et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma.

Ann Oncol. 2024 May;35(5):448-457.

Design / Intervention

Vgl oben, Studie 1

Für HIMALAYA wurde eine exploratorische Analyse des OS nach 4 Jahren Nachbeobachtung ab Studienbeginn durchgeführt. Die Analyse beinhaltet zudem die Auswertungen der OS-HRs für STRIDE und Durvalumab versus Sorafenib, der OS-Mediane, der OS-Raten nach 18, 24, 36 und 48 Monaten und des OS nach vordefinierten Subgruppen. Der Stichtag für die Datenerhebung der 4-Jahres-Analyse war der 23. Januar 2023.

Primärer Endpunkt

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung (23. Januar 2023) betrug die OS-Datenreife 74.0% für STRIDE, 78.4% für Durvalumab und 81.2% für Sorafenib. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 49.12 Monate für STRIDE, 48.46 Monate für Durvalumab und 47.31 Monate für Sorafenib. Unter STRIDE wurden 7.2% der Studienteilnehmer weiterbehandelt. Unter Durvalumab waren es 6.2% und unter Sorafenib 2.6%.

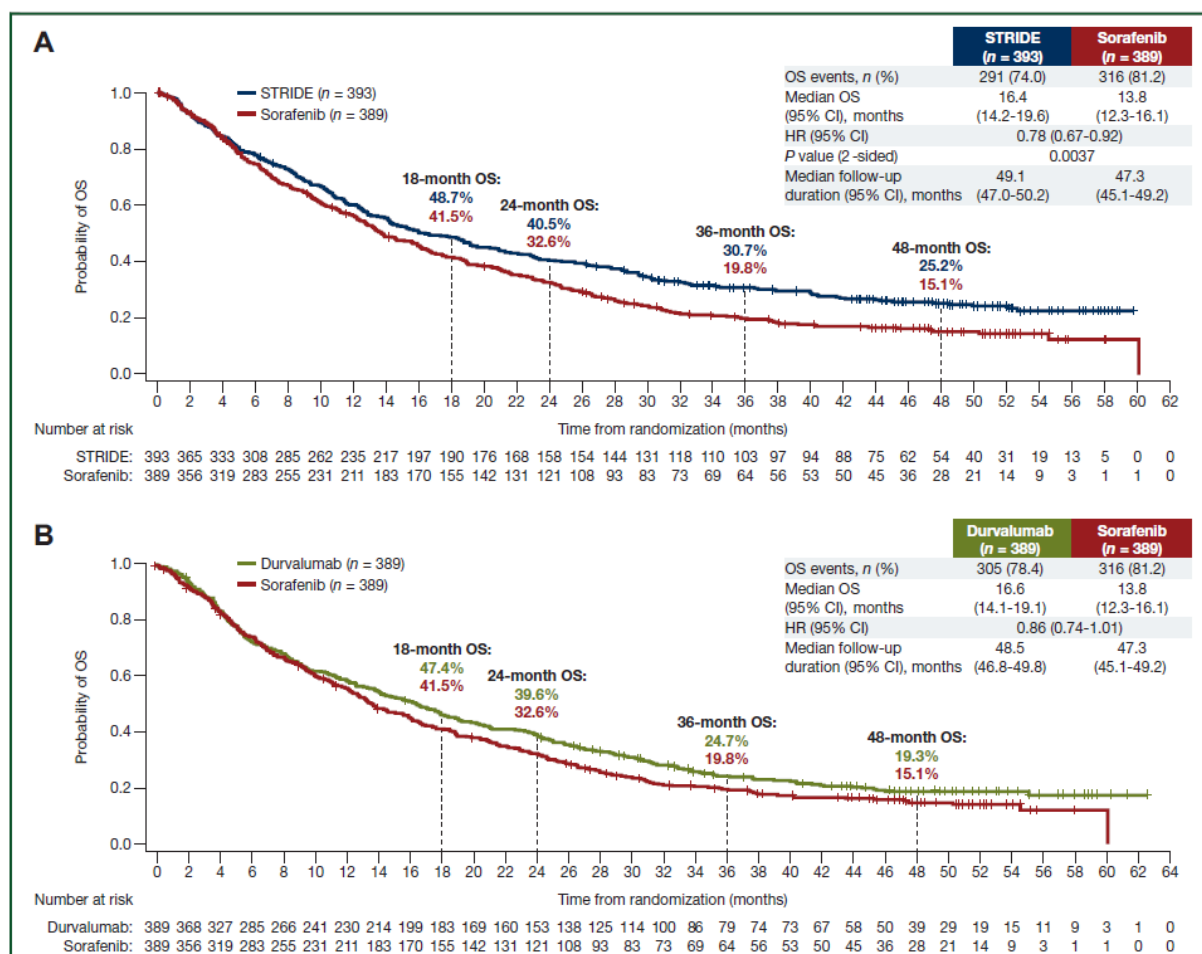


Figure 1. (A) OS for STRIDE vs sorafenib and (B) OS for durvalumab vs sorafenib in the 4-year updated analysis. OS HRs and 95% CIs were calculated using a Cox proportional hazards model adjusting for treatment, etiology of liver disease (hepatitis B or C virus or other/nonviral), ECOG performance status (0 or 1), and macrovascular invasion (yes or no). The OS rate for STRIDE versus sorafenib at 36 months had an exploratory two-sided P value of 0.0006. Noninferiority margin for durvalumab versus sorafenib was 1.08. Updated analysis data cut-off: 23 January 2023. CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; OS, overall survival; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

Es gab 291 (74.0%) Todesfälle im STRIDE-Arm, 305 (78.4%) Todesfälle im Durvalumab-Arm und 316 (81.2%) Todesfälle im Sorafenib-Arm. Die OS HR (95%-KI) für STRIDE im Vergleich zu Sorafenib betrug 0.78 (0.67-0.92). Die OS HR (95%-KI) für Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib betrug 0.86 (0.74-1.01). Die Überlebensraten nach 18, 24, 36 und 48 Monaten waren wie folgt:

	Überlebensraten			
	18 Monate	24 Monate	36 Monate	48 Monate
STRIDE	48.7%	40.5%	30.7%	25.2%
Durvalumab	47.4%	39.6%	24.7%	19.3%
Sorafenib	41.5%	32.6%	19.8%	15.1%

Die Überlegenheit von STRIDE gegenüber Sorafenib zeigte sich auch in der OS-Analyse in den prä-spezifizierten Subgruppen. Für Durvalumab zeigte sich in den prä-spezifizierten Subgruppen eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib. Ein Vergleich von STRIDE mit Durvalumab wurde nicht durchgeführt.

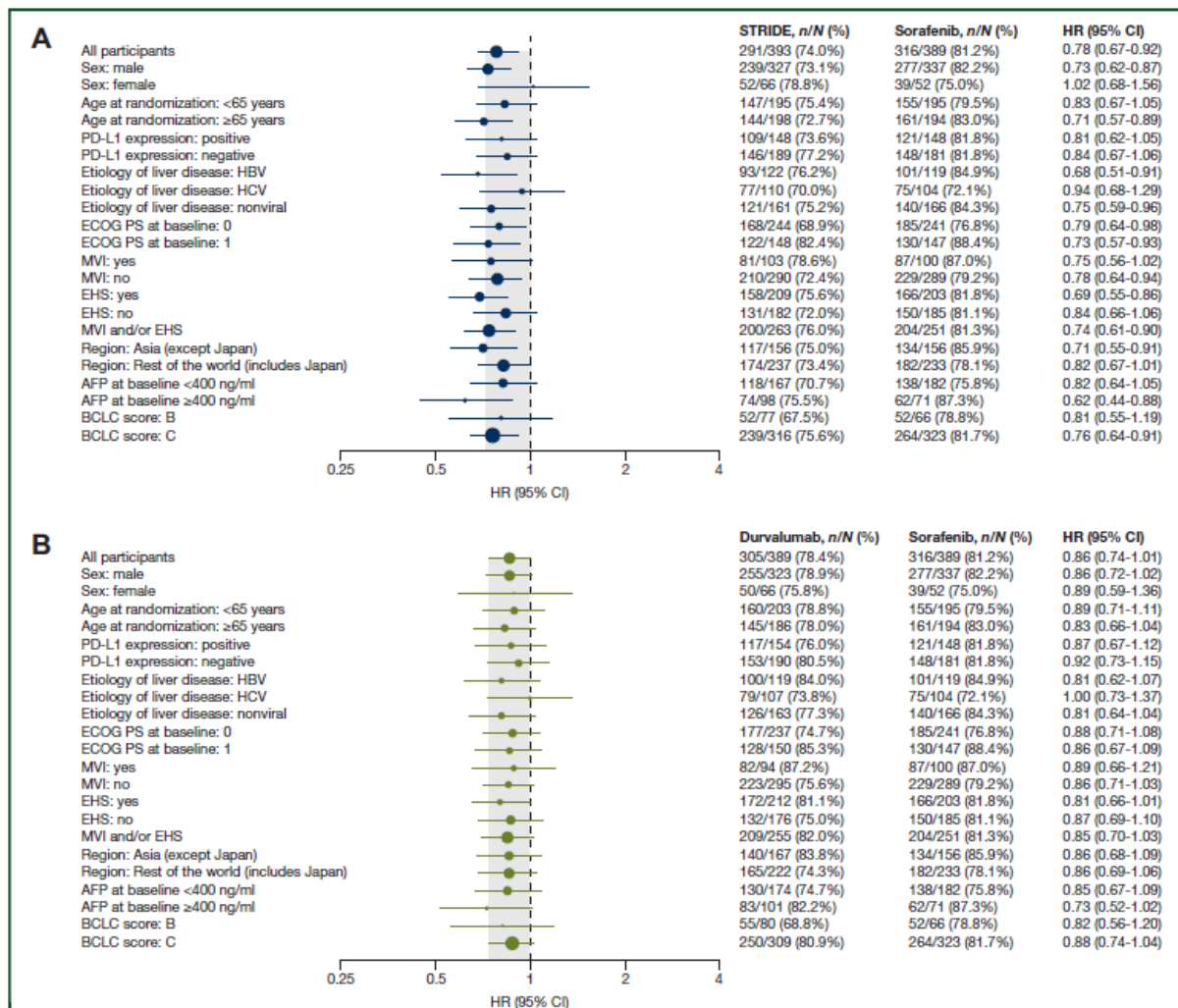


Figure 2. (A) OS for STRIDE vs sorafenib and (B) OS for durvalumab vs sorafenib, by subgroup. For all participants, OS HRs and 95% CIs were calculated using a Cox proportional hazards model, adjusting for treatment, etiology of liver disease (hepatitis B or C virus or other/nonviral), ECOG performance status (0 or 1), and macrovascular invasion (yes or no). For the subgroup analysis, OS HRs and 95% CIs are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and using the Efron method to control for ties. Updated analysis data cut-off: 23 January 2023.

AFP, alpha-fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MVI, macrovascular invasion; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand-1; PS, performance status; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

Studie 3 - Rimassa, L. et al. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S656

Für HIMALAYA wurde eine exploratorische Analyse des OS nach 5 Jahren Nachbeobachtung ab Studienbeginn durchgeführt.

Die HR für das OS betrug für STRIDE vs. Sorafenib 0.76 (95%-KI, 0.65-0.89) und für Durvalumab vs. Sorafenib 0.85 (95%-KI, 0.73-1.00). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 19.6% für STRIDE und 14.4% für Durvalumab vs. 9.4% für Sorafenib. Die Raten verbesserte sich weiter für Patienten mit kontrollierter Erkrankung (28.7% für STRIDE, 21.8% für Durvalumab vs. 12.7% für Sorafenib).

Table: 947MO			
	STRIDE (n = 393)	Durvalumab (n = 389)	Sorafenib (n = 389)
Median follow-up duration (95% CI), months	62.5 (59.5–64.8)	62.7 (60.8–63.8)	59.9 (58.3–61.5)
OS HR (95% CI)	0.76 (0.65–0.89)	0.85 (0.73–1.00)	
OS rates (95% CI), %			
48 months	25.2 (20.9–29.7)	19.0 (15.1–23.3)	15.1 (11.5–19.1)
60 months	19.6 (15.6–23.8)	14.4 (10.9–18.4)	9.4 (6.5–13.0)
OS rates in pts with DC (95% CI), %			
48 months	36.3 (30.0–42.5)	28.9 (22.7–35.4)	20.2 (15.1–25.9)
60 months	28.7 (22.8–34.9)	21.8 (16.1–28.0)	12.7 (8.4–17.9)
Treatment-related SAEs, n/N (%)	68/388 (17.5)	33/388 (8.5)	37/374 (9.9)

Die Rate behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in STRIDE änderte sich im Vergleich zur Primäranalyse nicht.

Sicherheit / Verträglichkeit

Tremelimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der über den CTLA-4-Signalweg induzierte T-Zell-hemmende Signale blockiert und so die Hemmung der Immunantwort aufhebt. In Kombination mit Durvalumab haben diese monoklonalen Antikörper das Potenzial, immunvermittelte Nebenwirkungen hervorzurufen, von denen einige tödlich sein können.

In der HIMALAYA-Studie traten bei 50.5% (STRIDE), 37.1% (Durvalumab) und 52.4% (Sorafenib) der Patienten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 auf. Bei 13.7% (STRIDE), 8.2% (Durvalumab) und 16.8% (Sorafenib) der Patienten musste die Behandlung aufgrund von UAW abgebrochen werden. UAW mit tödlichem Ausgang traten bei 7.7% (STRIDE), 6.7% (Durvalumab) und 7.2% (Sorafenib) der Patienten auf.

Die häufigsten UAW, die unter STRIDE bei mehr als 10% der Patienten auftraten, waren Diarrhoe (26.5%), Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Hautausschlag, erhöhte Leberenzymwerte, verminderter Appetit, Müdigkeit, Schwäche, Schlaflosigkeit, Fieber und Hypothyreose. Die häufigsten immunvermittelten UAW waren hepatische Ereignisse, Diarrhøe/Kolitis und Dermatitis/Ausschlag. Immunvermittelte UAW, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten bei 5.7% (STRIDE), 2.6% (Durvalumab) und 1.6% (Sorafenib) der Patienten auf.

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)

* Data are presented as no. (%). SMQ denotes Standardized MedDRA Queries, STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab, T75 + D 75 mg tremelimumab every 4 weeks for four doses plus 1500 mg durvalumab every 4 weeks.

† Treatment-related adverse events leading to death in the STRIDE arm included myasthenia gravis, nervous system disorder, myocarditis, acute respiratory distress syndrome, pneumonitis, hepatic failure, hepatitis (all n=1 each), and immune-mediated hepatitis (n=2).

‡ Treatment-related adverse events leading to death in the sorafenib arm included cerebral hematoma, hepatic failure, and hematuria (all n=1 each).

§ Treatment-related immune-mediated adverse events leading to death in the STRIDE arm included pneumonitis, hepatitis, myocarditis, myasthenia gravis (all n=1 each), and immune-mediated hepatitis (n=2).

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Version 5.1 – November 2024

3.66	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
Level of Evidence 1 	Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für - die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; - die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4; - den PD-L1 Antikörper Durvalumab - Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; - den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml.	
	[379] , [380] , [381] , [382] , [383] , [384] , [385] 1: - 2 (Oxford 2011) Erneute Recherche 2021, neue Literatur Facciorusso 2021, neue Literatur Abou-Alfa 2022	
	Starker Konsens	

3.5.2 Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

3.67	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit Durvalumab und Tremelimumab (D+T) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorklassifikation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie entweder mit Durvalumab als Monotherapie oder mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.	
Level of Evidence 2 ⊕⊕⊕⊕	[379], [387], [381], [385] 2: Erneute Recherche 2021, neue Literatur Facciorusso 2021, neue Literatur Abou-Alfa 2022	
	Starker Konsens	

Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Vogel, A. et al. Annals of Oncology, Volume 0, Issue 0. February 20, 2025

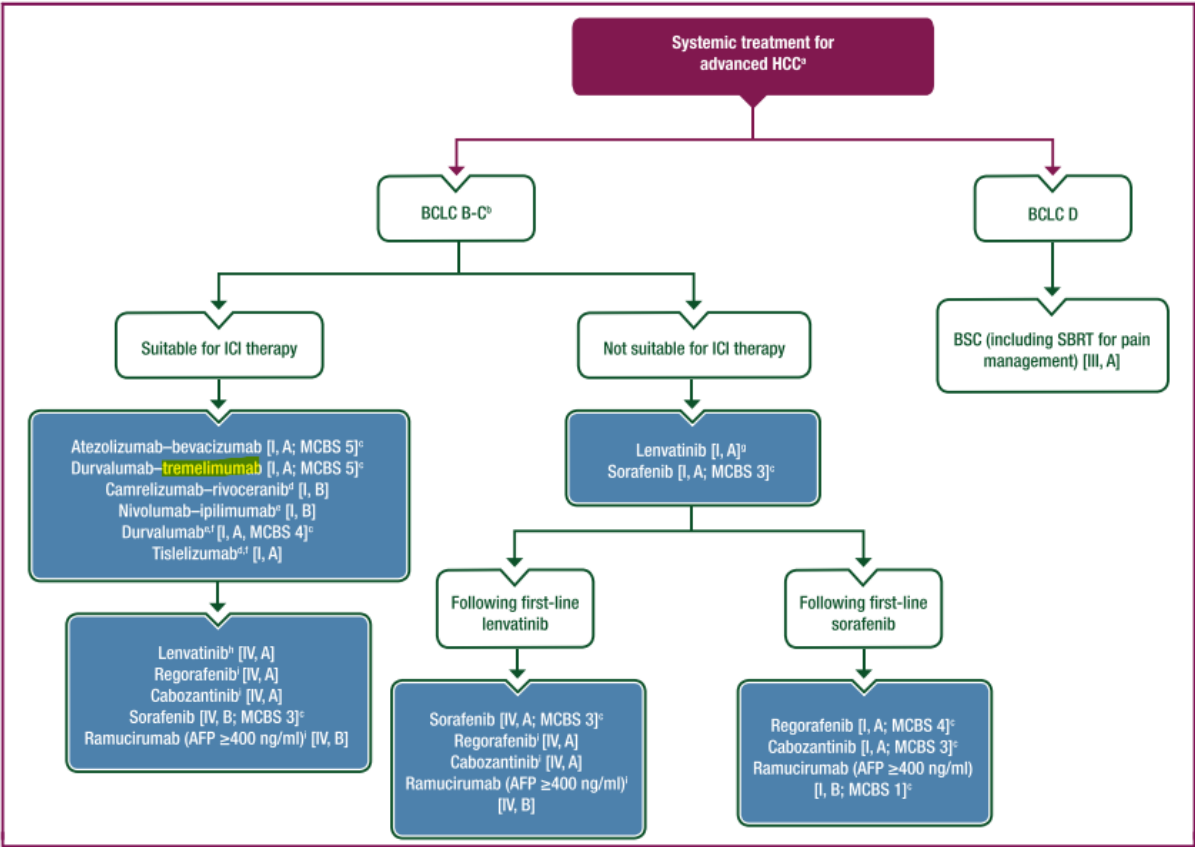


Figure 2. Management of advanced HCC.

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; white: other aspects of management and non-treatment aspects.

AFP, α -fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HCC, hepatocellular carcinoma; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; PS, performance status; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

^aLocoregional therapies may be appropriate for selected patients (see Figure 1).

^bPatients with well-preserved liver function and ECOG PS 0-1.

^cESMO-MCBS v1.1¹¹⁷ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^dNot EMA or FDA approved.

^eEMA approved, not FDA approved.

^fIn patients with contraindications to ICI combinations.

^gNon-inferiority established versus sorafenib via ESMO-MCBS v1.1.

^hNot EMA or FDA approved for second-line use.

ⁱOnly EMA and FDA approved for use after first-line sorafenib.

First-line treatment

- For patients with well-preserved liver function and ECOG PS 0-1 (BCLC B-C):
 - Atezolizumab—bevacizumab [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 5] or durvalumab—**tremelimumab** [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] are recommended.
 - In patients with portal hypertension, screening for varices is strongly recommended before initiation of atezolizumab—bevacizumab [IV, A].
 - Camrelizumab—rivoceranib [I, B; not EMA or FDA approved] or nivolumab—ipilimumab [I, B; EMA approved, not FDA approved] can be recommended.
 - Durvalumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; EMA approved, not FDA approved] or tislelizumab [I, A; not EMA or FDA approved] should be considered for patients who have contraindications to ICI combination therapies.
 - Lenvatinib [I, A; non-inferiority established versus sorafenib via ESMO-MCBS v1.1] or sorafenib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3] are recommended for patients who have contraindications to ICI therapy.
- For patients with poor liver function and/or ECOG PS ≥ 2 (BCLC D), best supportive care is recommended, including SBRT for pain [III, A].

ESMO Scorecard

Tremelimumab erhielt in der Indikation HCC im nicht-kurativen Setting den Score 5 (erheblicher Nutzen) basierend auf einer Erhöhung des 3-Jahres-OS um 10.5% gegenüber Sorafenib sowie einer verbesserten Lebensqualität.

Primary Outcome(s)

Primary Outcome(s)	OS
Evaluated Outcome	OS
Form(s)	Form 2a

Outcome Data

OS Control	13.8 months
OS Gain	2.6 months 3-year survival gain 10.5%
OS HR	0.78 (96.02% CI 0.65-0.93)

Adjustments

QoL Comment	Patient Reported Outcomes was one of the secondary endpoints. Time to deterioration of global QoL significantly improved HR 0.76 (95%CI 0.61-0.96)
-------------	--

Final Score (after adjustments)

Preliminary non-curative score	4
QoL adjustment	1+
Final non-curative score	5

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a-d}

First-Line Systemic Therapy		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Atezolizumab^e + bevacizumab (category 1)^{f,g,h,1} • Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{f,i,2}	• Durvalumab (category 1)^{f,h,2} • Lenvatinib (category 1)^{3,4} • Sorafenib (category 1)^{5,6} • Tislelizumab-jsgf (category 1)^{f,h,7} • Nivolumab + ipilimumab^{f,i,j,8-11} • Pembrolizumab (category 2B)^{f,h,k,12-15}	• None
Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression ^{l,m}		
Options	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Cabozantinib (category 1)¹⁶ • Regorafenib (category 1)¹⁷	• Consider Preferred and Other Recommended Regimens for First-Line Systemic Therapy above	• Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL) (category 1)¹⁸ • Nivolumab^{f,h,n,19-22} • For MSI-H/dMMR tumors ▶ Dostarlimab-gxly (category 2B)^{f,h,o,23} • For RET gene fusion-positive tumors: ▶ Selpercatinib (category 2B)²⁴ • For NTRK gene fusion-positive tumors^p: ▶ Entrectinib²⁵ ▶ Larotrectinib²⁶ ▶ Repretrectinib²⁷

^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.

^b Order does not indicate preference.

^c See [Principles of Liver Functional Assessment \(HCC-E\)](#) and assess portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^d Caution: Therapies listed may have limited safety data available for CTP Class B or C liver function. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. Consult the prescribing information for individual agents.

^e Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for intravenous infusion.

^f See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^g Patients on atezolizumab + bevacizumab should have adequate endoscopic evaluation and management for esophageal varices within approximately 6 months prior to treatment or according to institutional practice and based on the assessment of bleeding risk.

^h For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor when used as subsequent-line therapy because there is a lack of data for subsequent use of single agent immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.

ⁱ For patients who have not been previously treated with anti-CTLA4-based combinations when used as subsequent-line therapy.

^j Nivolumab and hyaluronidase-nvhy is not approved for concurrent use with IV ipilimumab; however, for nivolumab monotherapy, nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^k Pembrolizumab is a recommended treatment option for patients with or without microsatellite instability-high (MSI-H) HCC. Pembrolizumab is FDA-approved for MSI-H tumors in the subsequent-line setting.

^l Regimens with first-line data are reasonable to consider for subsequent-line treatment, if not previously used. There are no comparative data to define optimal treatment after first-line systemic therapy.

^m [Principles of Molecular Testing \(HCC-J\)](#).

ⁿ Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^o Dostarlimab-gxly is a recommended treatment option for patients with MSI-H/mismatch repair deficient (dMMR) recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^p NTRK gene fusion-positive tumors are extremely rare in HCC.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

References on HCC-1.2 of 2
HCC-I
1 OF 2

Version 1.2025, 3/20/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit mit anderen Arzneimitteln

- STRIDE vs. Sorafenib: In HIMALAYA führte das STRIDE-Schema im Vergleich zu Sorafenib zu einem statistisch signifikant besseren OS (16.4 vs. 13.8 Monate; HR 0.78, 95%-KI: 0.65-0.93) sowie zu höheren Langzeitüberlebensraten. Das PFS betrug unter Sorafenib 4.07 Monate vs. 3.78 Monate unter STRIDE (HR 0.90, 95%-KI: 0.77-1.05). Unter STRIDE traten bei 20.1% der Patienten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, die den Einsatz hochdosierter Steroide erforderlich machten. Unter Sorafenib traten solche Nebenwirkungen nur bei 1.9% der Patienten auf. Der Anteil schwerer Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) war zwischen den beiden Therapien vergleichbar (50.5% vs. 52.4%). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität betrug 7.5 Monate unter STRIDE und 5.7 Monate unter Sorafenib.
- STRIDE vs. Durvalumab: In HIMALAYA betrug das mediane OS unter Durvalumab 16.6 Monate vs. 16.4 Monate unter STRIDE. Die medianen OS waren also nahezu identisch. Im Langzeitverlauf waren die Überlebensraten unter STRIDE höher als unter Durvalumab: 30.7% vs. 24.7% nach 36 Monaten, 25.2% vs. 19.3% nach 48 Monaten, 19.6% vs. 14.4% nach 60 Monaten.

	Überlebensraten				
	18 Monate	24 Monate	36 Monate	48 Monate	60 Monate
STRIDE	48.7%	40.5%	30.7%	25.2%	19.6%
Durvalumab	47.4%	39.6%	24.7%	19.3%	14.4%
Sorafenib	41.5%	32.6%	19.8%	15.1%	9.4%

Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) traten unter Durvalumab seltener auf als unter STRIDE (37.1% vs. 50.5%). Auch immunvermittelte Nebenwirkungen, die den Einsatz hochdosierter Steroide erforderten, traten unter Durvalumab seltener auf als unter STRIDE (9.5% vs. 20.1%). Der Anteil tödlicher Nebenwirkungen war unter Durvalumab um 1% niedriger als unter STRIDE (6.7% vs. 7.7%). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität betrug 7.5 Monate unter STRIDE und 7.4 Monate unter Durvalumab.

- **STRIDE vs. Atezolizumab + Bevacizumab:** In der Phase-III-Studie IMbrave150 wurde die Wirksamkeit von TECENTRIQ (Atezolizumab) in Kombination mit Bevacizumab (z.B. AVASTIN) bei uHCC ohne vorherige systemische Therapie im Vergleich zu Sorafenib untersucht. Die Studien IMbrave150 und HIMALAYA hatten vergleichbare Einschlusskriterien. Das mediane OS betrug unter Atezolizumab + Bevacizumab 19.2 Monate (95%-KI: 17.0-23.7) und unter Sorafenib 13.4 Monate (95%-KI: 11.4-16.9) [HR 0.66; 95%-KI: 0.52-0.85]. Das mediane PFS betrug 6.9 Monate (Atezolizumab + Bevacizumab) und 4.3 Monate (Sorafenib). Damit sind die medianen OS- und PFS-Werte unter Sorafenib in den Studien HIMALAYA und IMbrave150 vergleichbar (OS: 13.8 vs. 13.4 Monate; PFS: 4.07 vs. 4.3 Monate). Wird dieser indirekte Vergleich mit STRIDE und der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab durchgeführt, ergibt sich für Atezolizumab + Bevacizumab sowohl ein OS- als auch ein PFS-Vorteil gegenüber STRIDE. Direkte Vergleichsstudien liegen jedoch nicht vor. Die Überlebensraten nach 18 Monaten betrugen 52% (Atezolizumab + Bevacizumab) und 40% (Sorafenib). Die ORR betrug 30% (Atezolizumab + Bevacizumab) und 11% (Sorafenib). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität betrug 7.5 Monate für STRIDE und 11.2 Monate für die Kombination Atezolizumab + Bevacizumab.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab (STRIDE) verlängerte das Gesamtüberleben im Vergleich zu Sorafenib um 2.6 Monate (HR 0.78). Diese Verlängerung gilt als statistisch signifikant. Als klinisch relevant angesehen werden die höheren Langzeitüberlebensraten unter STRIDE im Vergleich zu Sorafenib. Die ESMO-Nutzenbewertung vergibt für den Anstieg der Überlebensraten (+10% nach 3 Jahren) und die Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Sorafenib den höchsten Score 5 (Form 2a).

Patienten im STRIDE-Arm konnten eine zweite Dosis Tremelimumab erhalten, sofern bestimmte Kriterien gemäss Studienprotokoll erfüllt waren. Von den 393 Patienten im STRIDE-Arm erhielten 30 Patienten (7.6%) eine zweite Dosis Tremelimumab. Dies könnte das Outcome begünstigt und die Langzeitüberlebensrate im STRIDE-Arm positiv beeinflusst haben.

HIMALAYA war statistisch nicht dafür präspezifiziert, den individuellen Beitrag von IMJUDO zur Wirksamkeit zu untersuchen, d.h. die Therapiearme STRIDE und Durvalumab statistisch zu vergleichen. Wird dieser Vergleich dennoch durchgeführt, zeigt sich, dass Durvalumab das mediane Gesamtüberleben gegenüber STRIDE um weitere 0.2 Monate verlängert und mit weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen assoziiert ist. Auch im Vergleich zu Sorafenib zeigt Durvalumab ein günstigeres Sicherheitsprofil, ein verlängertes Gesamtüberleben und höhere Langzeitüberlebensraten. Das BAG geht davon aus, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung der Durvalumab-Monotherapie durch Swissmedic positiv ausgefallen wäre, wenn ein Zulassungsgesuch eingereicht worden wäre. Aufgrund des fehlenden Zulassungsgesuchs bei Swissmedic steht Durvalumab in der Schweiz Patienten mit inoperablem HCC als Therapieoption nicht zur Verfügung.

Der Zusatznutzen von STRIDE gegenüber Durvalumab zeigt sich im Langzeitverlauf. Nach 5 Jahren Nachbeobachtung betrug die OS-HR für STRIDE vs. Sorafenib 0.76 (95%-KI, 0.65-0.89) und für Durvalumab vs. Sorafenib 0.85 (95%-KI, 0.73-1.00). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 19.6% für STRIDE und 14.4% für Durvalumab vs. 9.4% für Sorafenib.

Da sich der Zusatznutzen von IMJUDO bei den Langzeitüberlebensraten, nicht aber bei der medianen Überlebenszeit zeigt und die Therapie mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen einhergehen kann, erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

IMJUDO wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur intravenösen Verabreichung angeboten. Das Konzentrat ist eine sterile, konservierungsmit-

telfreie, klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die frei oder praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist. IMJUDO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Die empfohlene Dosierung ist wie folgt: IMJUDO wird am ersten Tag von Zyklus 1 als Einzeldosis (300 mg) in Kombination mit Durvalumab (1'500 mg) verabreicht, gefolgt von einer Monotherapie mit Durvalumab (1'500 mg) alle 4 Wochen. IMJUDO wird jeweils vor Durvalumab verabreicht.

Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger sollen eine gewichtsabhängige Dosierung (Tremelimumab 4 mg/kg und Durvalumab 20 mg/kg) erhalten, bis das Körpergewicht 30 kg übersteigt.

Für IMJUDO stehen folgende Dosierungen und Packungsgrößen zur Verfügung: 25 mg (Durchstechflasche mit 1.25 ml, 1 Stück) und 300 mg (Durchstechflasche mit 15 ml, 1 Stück). Bei einer gewichts-unabhängigen Dosis von 300 mg gibt es keinen Verwurf. Die Packungsgrößen sind angemessen, obwohl bei einer gewichtsabhängigen Dosierung vermutlich mehrere Durchstechflaschen mit 25 mg benötigt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Assessment report vom 15. Dezember 2022

Discussion on clinical efficacy

The efficacy of the new active substance, tremelimumab (T), in combination with the already approved PD-L1 inhibitor durvalumab (D) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) is primarily based on the pivotal Himalaya study. This was a randomised, open-label, multicentre Phase III study in patients with uHCC not eligible for locoregional therapy. Patients were recruited from 181 sites across 16 countries, mostly from countries with an EU-like population. No prior systemic therapy was allowed and only patients with mild or no symptoms pertaining to the HCC and/or liver cirrhosis were eligible, which is not considered reflective of the general patient population with uHCC. However, the inclusion and exclusion criteria are reflected in the SmPC section 5.1, so this is acceptable. 1324 patients were randomised to 4 arms, durvalumab monotherapy (D, n=389); tremelimumab single dose 300 mg + durvalumab (T300+D, n=393); Tremelimumab 75 mg x 4 + durvalumab (T75+D, n=153); and sorafenib (S, n=389). Randomisation was stratified according to macrovascular invasion (yes versus no), etiology of liver disease (hepatitis B virus [confirmed HBV] versus hepatitis C virus [confirmed HCV] versus others), and ECOG PS (0 versus 1). The stratification factors are considered clinically relevant as they are important prognostic factors for the outcome of uHCC. Other important prognostic factors could have been added, such as AFP levels; however, considering the size of the pivotal trial, it is considered appropriate to limit the number of stratification factors to three. Additional supportive evidence of clinical efficacy was provided from study 22, a randomised, phase I/II, open-label study. The overall design of the pivotal Himalaya study is endorsed as it allows to assess the efficacy of the proposed dosing of tremelimumab single dose 300 mg + durvalumab 1'500 mg iv followed by durvalumab monotherapy 1'500 mg iv Q4W (T300+D) versus standard of care (Sorafenib - S) in the proposed first-line setting. Moreover, the applicant included a durvalumab monotherapy arm and an arm with another combination regimen of T75+D, which was abolished after some time.

[...] The baseline characteristics are well balanced between the arms, but only approximately 46% of the study population are considered EU like according to region and race characteristics. Moreover, the alcohol use in the study population is considered lower than for the EU population.

Disease characteristics showed that most patients were ECOG PS 0 (~60%) and of advanced BCLC stage C (~80%). Additionally, macrovascular invasion and/or extrahepatic spread was observed for many (~65%). However, the poor prognostic factor of AFP >400 ng/ml was observed in approximately a 3rd of the patients, which is also reflected by the distribution of the Child-Pugh score categories, showing that many of the included patients have a favourable prognosis.

It is noted that only a third of the included patients had tumours that were PD-L1 positive (TIP≥1%) and that there were ~13% of the patients in the D+T containing arms, who had missing data on PD-L1 status. Overall, the important disease characteristics are well distributed between the treatment arms.

Regarding the level of poor prognostic factors, it is considered that these are lower than expected for the targeted patient population, which should be kept in mind when interpreting the results of the studies. [...] Although it does not preclude a benefit/risk assessment, the overall conduct of the study is considered suboptimal due to the changes in primary endpoints and sample size especially considering the open label design. Additionally, interpretation of radiological assessments of tumour response is hindered because of the lack of blinded central review of the assessments in the final analysis. [...] It is acknowledged that Himalaya was primarily designed to demonstrate superiority of T300+D vs S in terms of OS and was amended to demonstrate non-inferiority of D vs S for OS as the next analysis in the hierarchical testing. Moreover, the study design allowed for assessment of the contribution of tremelimumab to the combination regimen, through prespecified exploratory analyses of T300+D vs D, which showed an HR of 0.90 (95%CI: 0.76, 1.07) for OS, which was 16.43 months vs 16.56 months, respectively. The applicant has further argued that due to the complementary mechanisms of action of tremelimumab and durvalumab, the reduction in risk of death, more patients achieving a BOR of CR plus more durable responses in the T300+D arm that the addition of tremelimumab is justified. Additionally, a post-hoc analysis calculating piecewise constant treatment effects favoured T300+D independent of selected time interval when compared to either S or D, further illustrating the OS benefit offered by T300+D compared with D. However, there are remaining uncertainties regarding the optimal dosing regimen e.g. would more than one single dose of tremelimumab have had a significant contribution to added efficacy compared to T300+D and is 300 mg the optimal dose or could the same efficacy and maybe a better safety profile have been obtained with several but lower doses of tremelimumab.

[...] The PFS analyses were not in the testing hierarchy, so they are not controlled for multiplicity. PFS by investigator was not clinically significantly improved, since the median PFS was 3.78 months in the T300+D arm versus 4.07 months in the S arm; HR 0.90 (95%CI: 0.77, 1.05). The PFS analyses are mature with 85.2% and 84.1% events in the T300+D and S arms, respectively and the KM curves do not clearly separate at any time. This finding is considered consistent with the pattern of efficacy generally observed for immunotherapy, where PFS benefit is often lacking or of a small magnitude, while OS is often clinically significantly improved. Hence, this could be considered an acceptable result as the primary endpoint was OS, and that an OS benefit has been shown for the proposed treatment regimen T300+D vs S.

[...] The study design of Himalaya allowed for assessment of the contribution of tremelimumab to the combination regimen, through prespecified exploratory analyses of T300+D vs D, which showed an HR of 0.90 (95%CI: 0.76, 1.07) for OS, which was 16.43 months vs 16.56 months, respectively. [...] The provided arguments are acknowledged and it is accepted that the applicant seeks an approval for the T300+D regimen. However, there remains to be unanswered questions to what would have been the optimal dosing regimen e.g. would more than one single dose of tremelimumab have had a significant contribution to added efficacy compared to T300+D and is 300 mg the optimal dose or could the same efficacy and maybe a better safety profile have been obtained with several but lower doses of tremelimumab. This remains to be unknown.

Conclusions on the clinical efficacy

The results from the pivotal Himalaya study show a statistically significant and clinically relevant OS benefit over standard of care in the first-line setting of unresectable HCC.

Conclusions on the clinical safety

The toxicity of the proposed dosing regimen of T300+D is considerable, since approximately half of the patients experience grade 3 or 4 adverse events and 40% of the patients have serious adverse events, mostly pertaining to diarrhoea and immune-mediated adverse events. The discontinuation rate is however relatively low (~13%) and most of the toxicity observed is clinically manageable and the toxicity profile of T300+D is not considered significantly worse than that of Sorafenib, the current standard of care.

Balance of benefits and risks

The shown overall survival benefit and the fact that the safety profile of T300+D is not worse than that of standard of care, sorafenib, support a positive benefit-risk balance in the first-line treatment setting of advanced, unresectable HCC.

FDA

The FDA's Assessment:

FDA concludes that the results of the HIMALAYA trial demonstrate that T300+D provides a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS in patients with unresectable HCC who were randomized to receive T300+D compared to patients randomized to receive sorafenib. OS is an acceptable endpoint to demonstrate the effectiveness of a new therapeutic in this patient population. The safety profile of T300+D at the proposed recommended dosage of tremelimumab 300 mg administered as a single dose IV followed by durvalumab 1500 mg IV on Day 1 of Cycle 1, with durvalumab 1500 mg continued as a single agent every 4 weeks is acceptable in the context of patients with a serious and life-threatening condition and is manageable with guidelines provided in product labeling. Overall, the review team concludes that the data in the application support a favorable benefit:risk assessment for T300+D in the indicated population and recommends traditional approval for the following indication:

Tremelimumab in combination with durvalumab is indicated for the treatment of adult patients with unresectable HCC.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

*Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom); Dossierbewertung A23-27 | A23-30
Stand 8. August 2023*

Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab als Erstlinienbehandlung im Vergleich mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab als zweckmässiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozelluläres Karzinom (HCC).

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

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

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

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

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

In Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmen wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Das pharmazeutische Unternehmen legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab über den Brückenkompator Sorafenib vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert das pharmazeutische Unternehmen aufseiten der Intervention die Studie HIMALAYA und aufseiten von Atezolizumab + Bevacizumab die Studie IMbrave150.

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

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

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

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

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

HAS

Avis favorable au remboursement dans «le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements». (24 mai 2023)

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

Considering all these elements, the Committee deems that the clinical benefit of the IMFINZI (durvalumab) and IMJUDO (tremelimumab) combination is:

- substantial in the first-line treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), only in patients with preserved hepatic function (Child-Pugh A), an ECOG score of 0 or 1, and not eligible for locoregional therapies or in the event of failure of one of these therapies;
- insufficient in other situations to justify public funding cover.

The Committee issues a favourable opinion for inclusion of the IMFINZI (durvalumab) and IMJUDO (tremelimumab) combination in the hospital formulary list of reimbursed proprietary medicinal products approved for use in the indication "first-line treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), only in patients with preserved hepatic function (Child-Pugh A), an ECOG score of 0 or 1, and not eligible for locoregional therapies or in the event of failure of one of these therapies" and at the MA dosages.

The Committee issues an unfavourable opinion for inclusion in the hospital formulary list of reimbursed proprietary medicinal products approved for use in the other situations.

treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (CHC), only in patients with preserved hepatic function (Child-Pugh A), an ECOG score of 0 or 1, and not eligible for locoregional therapies or in the event of failure of one of these therapies.

the Committee considers that the IMFINZI (durvalumab) and IMJUDO (tremelimumab) combination provides a minor clinical added value (CAV IV) compared to sorafenib in the first-line

TLV

TLV hat eine gesundheitsökonomische Bewertung für die Regionen von Imjudo (Tremelimumab) in Kombination mit Imfinzi (Durvalumab) erstellt. Die Bewertung betrifft die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom, die zuvor keine Behandlung für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

Das hepatozelluläre Karzinom ist die häufigste Krebsart, die in der Leber auftritt. In Schweden wird jedes Jahr bei etwa 500 Patienten ein hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert. Bei Patienten, bei denen ein hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert wird, ist die Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits fortgeschritten, was eine schlechte Prognose bedeutet.

Für eine Behandlung mit Imjudo in Kombination mit Imfinzi kommen erwachsene Patienten in Frage, die entweder ein fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom oder ein hepatozelluläres Karzinom haben, das nicht durch eine Operation entfernt werden kann, und die zuvor keine Behandlung für ihre

fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Sowohl Imjudo als auch Imfinzi sind Antikörper, die das Immunsystem bei der Bekämpfung von Leberzellkarzinomen unterstützen.

Als relevante Vergleichspräparate zu Imjudo in Kombination mit Imfinzi bewertet das TLV Tecentriq (Atezolizumab) in Kombination mit Bevacizumab oder, wenn diese Behandlung nicht geeignet ist, entweder Sorafenib oder Lenvima (Lenvatinib).

Die Grundlage für die aktuelle gesundheitsökonomische Bewertung ist die Phase-III-Studie HIMALAYA. Diese Studie zeigte, dass Patienten, die mit Imjudo in Kombination mit Imfinzi behandelt wurden, länger lebten als Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden. Das Unternehmen hat indirekte Vergleiche durchgeführt, die zeigen, dass die Überlebenszeit mit Imjudo in Kombination mit Imfinzi auch im Vergleich zu Lenvima besser ist, aber vergleichbar mit Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab. TLV ist der Ansicht, dass indirekte Vergleiche im Allgemeinen mit grossen Unsicherheiten behaftet sind.

In der Analyse von TLV, in der Imjudo in Kombination mit Imfinzi mit Sorafenib verglichen wird, liegen die Kosten pro gewonnenem qualitätsbereinigtem Lebensjahr bei etwa 2.4 Millionen SEK. Beim Vergleich mit Imfinzi und Lenvima liegen die Kosten pro gewonnenem qualitätsbereinigtem Lebensjahr bei etwa 1.7 Mio. SEK. Die Unsicherheiten in den Analysen betreffen hauptsächlich das Langzeitüberleben. In dem von TLV durchgeführten Kostenvergleich zwischen Imjudo in Kombination mit Imfinzi und Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab sind die Kosten für Imjudo in Kombination mit Imfinzi höher als für Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab. Die Unsicherheiten in dieser Analyse beziehen sich hauptsächlich auf die Annahme einer vergleichbaren Wirksamkeit.

NICE / SMC / NCPE

Die Nutzenbewertung ist zurzeit im Gang.

Medizinischer Bedarf

Trotz der jüngsten Fortschritte in der Behandlung des uHCC (Zulassung von TECENTRIQ + Bevacizumab) haben Patienten mit uHCC weiterhin eine ungünstige Prognose. Die derzeit verfügbaren Therapien führen nur zu einer bescheidenen Verbesserung der Überlebensrate und haben ein Sicherheitsprofil, das aufgrund von Nebenwirkungen wie Diarrhö, Hypertonie und palmar-plantarer Erythrodysesthesie überwacht werden muss. Die Behandlung mit TECENTRIQ plus Bevacizumab ist auch mit einer höheren Inzidenz von Blutungen, einschliesslich tödlicher Blutungen, verbunden, weshalb versucht wird, Risikopatienten (z. B. Patienten mit Ösophagusvarizen) von der Behandlung auszuschliessen. Darüber hinaus kann die zugrunde liegende Leberzirrhose zu einer eingeschränkten Leberfunktion führen, die die Toxizität systemischer Therapien wie Tyrosinkinase-Inhibitoren erhöhen kann. Daher besteht weiterhin ein Bedarf an therapeutischen Optionen, auch für Patienten mit uHCC, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben. In der Schweiz besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf an wirksamen und besser verträglichen Behandlungsoptionen für Patienten mit uHCC.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das mediane Gesamtüberleben unter Durvalumab war nahezu identisch mit dem der beantragten Kombination, wobei die Durvalumab-Monotherapie ein günstigeres Sicherheitsprofil aufzeigte. Immunbedingte Nebenwirkungen, die eine Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden erfordern und lebensbedrohlich sein können, traten unter der beantragten Kombination häufiger auf. Solche Nebenwirkungen sind mit Therapieabbrüchen und zusätzlichen Behandlungskosten verbunden.

Mit der Kombination TECENTRIQ + Bevacizumab steht den Patienten eine wirksame Therapiealternative zur Verfügung, die mit höheren Gesamtansprechraten, einem längeren PFS und OS sowie einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert ist.

Da sich der Zusatznutzen von IMJUDO nur auf das Langzeitüberleben, nicht aber auf das mediane OS und das mediane PFS bezieht und die Therapie mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen einhergehen kann, erachtet das BAG die Kombinationstherapie IMJUDO + IMFINZI nur dann als zweckmässig, wenn die Kombination nicht teurer ist als die derzeit verfügbaren patentgeschützten Erstlinientherapien des uHCC (LENVIMA, TECENTRIQ + Bevacizumab).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz, 25 mg, 1 Durchstf	Fr. 1'428.67	Fr. 1'570.20
Inf Konz, 300 mg, 1 Durchstf	Fr. 17'144.04	Fr. 17'897.60

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis 30. April 2027

- **„HCC**

IMJUDO in Kombination mit IMFINZI wird vergütet zur Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Vorbehandlung erhalten haben, nicht für eine lokoregionale Therapie geeignet sind und folgende Kriterien erfüllen:

- Erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)
- ECOG Performance Status 0 oder 1

Dem Krankenversicherer ist bei Therapiebeginn die Indikation (inkl. Indikationscode) mitzuteilen. IMJUDO darf nur einmalig im ersten Therapiezyklus in Kombination mit IMFINZI verabreicht werden. Die Patienten können mit IMFINZI bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Die Zulassungsinhaberin AstraZeneca AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung IMJUDO und IMFINZI für die Indikation HCC einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die AstraZeneca AG gibt dem Krankenversicherer die wirtschaftlichen Preise für IMJUDO und IMFINZI bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil der Fabrikabgabepreise zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21691.01.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die AstraZeneca AG verpflichtet sich, dem BAG (office@eak-sl.admin.ch) jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende Mai des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer, die Anzahl zurückerstatteter Packungen IMJUDO in der Indikation inoperables HCC (aufgeschlüsselt nach Dosisstärke), sowie die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfegen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der AstraZeneca AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus den Erwägungen in Kapitel 2.3.5 und 2.3.6 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2027.