Persönliche Angaben

 Telefonnummer Leitender Arzt/Oberarzt

Angaben Krankenkasse

Vertrauensärztlicher Dienst

Ort, Datum

**Kostengutsprachegesuch gemäss KVV Art.71 für die Verabreichung von Imjudo® (Tremelimumab) in Kombination mit Imfinzi® (Durvalumab) wird gemäss Swissmedic Zulassung angewendet zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (uHCC), die noch keine systemische Vorbehandlung erhalten haben.1**

Patientinnenangaben, Versichertennummer

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen

Beim oben genannten Patienten/ Bei der oben genannten Patientin wurde am xxx ein inoperables hepatozelluläres Karzinom (uHCC) diagnostiziert (keine systemische Vorbehandlung). Aufgrund folgender Argumente bitten wir nun um Kostenübernahme der Therapie von Imjudo in Kombination mit Durvalumab, wie in der HIMALAYA Studie beschrieben.

**SWISSMEDIC ZULASSUNG**

*Imjudo in Kombination mit Durvalumab ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (uHCC), die noch keine systemische Vorbehandlung erhalten haben.1*

**LEITLINIEN**

Imjudo (Tremelimumab) in Kombination mit Durvalumab erfüllt die Kriterien von Grad 5 für ein erhebliches Ausmass des klinischen Nutzens gemäss dem Beurteilungsformular 2a des ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (MCBS) v1.1-Score.2

Die NCCN-Leitlinie für Leberkrebs (V1.2023) empfiehlt Tremelimumab/Durvalumab und Atezolizumab/Bevacizumab als gelichgestellten bevorzugten Optionen für die Behandlung von 1L uHCC (Kategorie 1).3

Der BCLC-Verband (Barcelona Clinic Liver Cancer) empfiehlt Tremelimumab/Durvalumab als alternativ bevorzugte Erstlinientherapie zu Atezolizumab/Bevacizumab.4

**OLU TOOL NUTZENBEWERTUNG**

Die Nutzenbewertung des OLU-Tools ergibt ein Studienrating A (4 Punkte) für die HIMALAYA-Studie:

* Rubrik 2 (OS als primärer Endpunkt - medianes OS mit Standardtherapie/Best Supportive Care 1-2 Jahre) - ∆OS nach 36 Monaten ≥10% (30.7% vs 19.8% nach 36 Monaten und 25.2% vs 15.1% at 48 Monaten)5: **+4 Punkte**
* Die von Patienten berichteten Ergebnisse (Patient Reported Outcomes, PROs) waren einer der sekundären Endpunkte der HIMALAYA Studie. Die Zeit bis zur Verschlechterung der globalen Lebensqualität (QoL) verbesserte sich signifikant, HR 0,76 (95 %-KI: 0,61-0,96)6: **+1 Punkt**
* Langfristiges OS-Plateau ≥12 Monate: **+1 Punkt**
* ORR [partielles Ansprechen (PR) + komplettes Ansprechen (CR)] - ORR 15-30% (ORR für Tremelimumab/Durvalumab: 20.1%)7: **-1 Punkt**.

**WIRKUNGSMECHANISMUS VON TREMELIMUMAB/DURVALUMAB**

Imjudo (Tremelimumab) in Kombination mit Durvalumab ist eine neuartige Immuntherapie-Behandlungsoption und die erste IO-IO Kombinationstherapie für die Erstlinientherapie bei uHCC. Eine einmalige Initialdosis des Anti-CTLA-4-Antikörpers Imjudo in Kombination mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Imfinzi am Tag 1 (Zyklus 1) gefolgt von einer Imfinzi-Monotherapie alle vier Wochen, verbessert die Aktivierung und Funktion der T-Zellen des Tumors in mehreren Stadien der Immunantwort und maximiert die Immunität gegen den Tumor.7,8

**DIE HIMALAYA STUDIE**

HIMALAYA war die erste globale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tremelimumab/Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib, bei Patienten mit uHCC, die zuvor keine systemische Therapie erhielten.7 HIMALAYA ist die bislang einzige Phase-3-Studie, die über eine **3- und** **4-jährige Nachbeobachtungszeit** bei uHCC berichtet.5

**DIE HIMALAYA STUDIE – WIRKSAMKEITSDATEN**

Die HIMALAYA-Studie erreichte ihren primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) mit Tremelimumab/Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib. Beim Datenschnitt zeigte die Tremelimumab/Durvalumab Kombination einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen OS-Nutzen im Vergleich zu Sorafenib bei Patienten mit uHCC [HR 0,78 (96,02%-KI: 0,65-0,93; p = 0,0035)].7

* Die Überlebensraten für Tremelimumab/Durvalumab vs. Sorafenib nach 36 Monaten betrugen 30,7% (95%-KI: 25,8-35,7) bzw. 20,2% (95%-KI: 15,8-25,1).7
* Die Kombination zeigte auch eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate (ORR) pro Prüfarzt: 20,1% mit Tremelimumab/Durvalumab vs. 5,1% mit Sorafenib.7

Auf dem ESMO GI 2023 wurde eine aktualisierte OS-Analyse (78% Datenreife) vorgestellt.5 Die Kombination mit Tremelimumab/Durvalumab wies eine beispiellose Überlebensrate nach 4 Jahren auf und bestätigte das langfristige OS-Plateau (Abbildung 1).5

* Die Hazard Ratio des OS im Vergleich zu Sorafenib [0,78 (95%-KI: 0,67-0,92; p = 0,0037)] und die geschätzte 36-monatige OS-Rate (30,7%) für Tremelimumab/Durvalumab stimmten mit der primären Analyse überein.5
* Die 4-Jahres-Überlebensraten betrugen 25,2% im Tremelimumab/Durvalumab -Arm und 15,1% im Sorafenib-Arm. 1 von 4 Patienten im Tremelimumab/Durvalumab -Arm war nach 48 Monaten noch am Leben.5



Abbildung 1: Kaplan Meier Kurve des Gesamtüberlebens5

aTremelimumab 300 mg + Durvalumab 1500 mg (1 Dosis) + Durvalumab 1500 mg alle vier Wochen; mo: Monate; OS: Gesamtüberleben

**DIE HIMALAYA STUDIE – SICHERHEITSDATEN**

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombination stimmte mit den bekannten Profilen von Imfinzi und Imjudo überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.7

Die Inzidenz der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (Treatment Related Adverse Events, TRAE) des Grads 3/4 betrug 25,8% für die Tremelimumab/Durvalumab -Gruppe und 36,9% für den Sorafenib-Arm.7

Darüber hinaus verlängerte die Kombination mit Tremelimumab/Durvalumab die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (Time To Deterioration, TTD) im Vergleich zu Sorafenib [HR 0,76 (95%-KI: 0,61-0,96)].6

Bei Fragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank und freundliche Grüsse

XXX

Appendix:

Anamnese Patient/Patientin

Referenzen:

1. Imjudo® [Information for Healthcare Professionals] <https://www.swissmedicinfo.ch>
2. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-358-1> accessed in July 2024
3. NCCN Guidelines Hepatocellular Carcinoma Version 2.2023 www.NCCN.org. Accessed June 2024.
4. Reig M. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Journal of Hepatology 2022, 76(3), 681-693.
5. Sangro B, et al. Four-year overall survival update from the Phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Presented at ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2023, 28th June-1st July Barcelona, Spain.
6. Sangro B, Galle PR, Kelley RK, et al.  Patient-reported outcomes from the Phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma [poster]. Presented at 2022 ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2022; Chicago, Illinois. Poster 4074.
7. Abou-Alfa G, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [article and supplementary appendix]. *NEJM Evid*. 2022;1(8). DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
8. Kelley et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. J Clin Oncol 2021 39(27):2991-3001.

[Imjudo PI](https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie#section1)

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von [Imjudo](https://swissmedicinfo.ch/showText.aspx?textType=FI&lang=DE&authNr=68706&supportMultipleResults=1)

Weitere Informationen: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch/Accept.aspx?ReturnUrl=%2f) oder AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. [www.astrazeneca.ch](http://www.astrazeneca.ch).

Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern.