



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2026011154

Datum 27 mei 2026  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) met tremelimumab (Imjudo®) bij hepatocellulair carcinoom (leverkanker)

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20-7978227

**Contactpersoon**  
A. van der Waal  
[vragen@zinl.nl](mailto:vragen@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2026011154

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met tremelimumab (Imjudo®) voor de behandeling van gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van zowel durvalumab als tremelimumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om durvalumab in combinatie met tremelimumab voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de netto behandelkosten van durvalumab in combinatie met tremelimumab na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger zijn dan de netto behandelkosten van atezolizumab in combinatie met bevacizumab.

HCC is de meest voorkomende vorm van leverkanker die ontstaat in de levercellen (hepatocyten). Patiënten met HCC hebben meestal een onderliggende leverziekte zoals levercirrose of hepatitis B. HCC wordt vaak pas laat ontdekt door het lang uitblijven van klachten. Klachten die uiteindelijk optreden zijn onder andere buikpijn, misselijkheid, vermoeidheid en geelzucht. Jaarlijks krijgen ongeveer 700 patiënten in Nederland de diagnose HCC. Vaak zijn deze patiënten ouder dan 60 jaar. Vijf jaar na de diagnose is minder dan 20% van de patiënten met HCC nog in leven. Bij uitgezaaid HCC is de 5-jaarsoverleving slechts 2%. Op dit moment worden patiënten met gevorderd of irresectabel HCC in Nederland behandeld met atezolizumab in combinatie met bevacizumab. Wanneer patiënten hier een contra-indicatie voor hebben wordt sorafenib ingezet.

#### Geregistreerde indicatie

Durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met tremelimumab (Imjudo®) is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC.

Durvalumab is daarnaast geregistreerd voor verschillende vormen van (long)kanker, welke buiten beschouwing van deze beoordeling vallen. Voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt durvalumab vergoed en is een financieel arrangement afgesloten. Momenteel lopen er verschillende beoordelingen van durvalumab bij het Zorginstituut. In de toekomst worden nog meer indicatie uitbreidingen verwacht voor zowel durvalumab als tremelimumab.

### Claim registratiehouder

Durvalumab in combinatie met tremelimumab heeft bij de geregistreerde indicatie een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met atezolizumab in combinatie bevacizumab en een meerwaarde ten opzichte van sorafenib.

Omdat atezolizumab in combinatie met bevacizumab wordt beschouwd als de eerstekeusbehandeling in de praktijk, heeft het Zorginstituut enkel de gelijke waarde claim getoetst.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
27 mei 2026

**Onze referentie**  
2026011154

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met tremelimumab (Imjudo®) voor de behandeling van gevorderd of irresectabel HCC op te nemen in het basispakket, mits de netto behandelkosten na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger zijn dan de netto behandelkosten van atezolizumab in combinatie met bevacizumab. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat durvalumab in combinatie met tremelimumab bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met atezolizumab in combinatie met bevacizumab.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Er is geen direct vergelijkende, gerandomiseerde studie (RCT) uitgevoerd van durvalumab in combinatie met tremelimumab ten opzichte van atezolizumab in combinatie met bevacizumab. Daarom zijn de RCTs die de behandelcombinaties vergelijken met sorafenib (HIMALAYA en IMbrave-15), bij patiënten met gevorderd of irresectabel HCC, indirect met elkaar vergeleken in een netwerk meta-analyse. Hieruit blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen lijken te zijn in het effect op overleving tussen beide behandelcombinaties. Ook de

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

beroepsgroep heeft aangegeven een vergelijkbare effectiviteit te verwachten. Beide behandelcombinaties laten een klinisch relevant overlevingsvoordeel ten opzichte van behandeling met sorafenib zien. Bij durvalumab in combinatie met tremelimumab blijkt deze overlevingswinst met name uit een groter deel van de patiënten die op lange termijn nog in leven is. In de HIMALAYA studie was na 4 jaar na de start van de combinatiebehandeling nog 21,1% in leven ten opzichte van 11,6% van de patiënten die alleen sorafenib hadden ontvangen. Uit een naïeve indirecte vergelijking tussen de HIMALAYA en IMbrave-150 studies blijkt verder dat er geen aanwijzingen zijn dat er klinisch relevante verschillen zijn in de effecten op kwaliteit van leven of qua ongunstige effecten. Er bestaan wel verschillen in contra-indicaties voor de verschillende behandelcombinaties. Zo is atezolizumab in combinatie met bevacizumab gecontra-indiceerd bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen of cardiovasculaire comorbiditeit. Met name voor deze patiënten kan durvalumab in combinatie met tremelimumab een relevante toevoeging aan het behandelarsenaal zijn. Het is daarom aan de behandelaar om per patiënt te bepalen welke behandelcombinatie het meest geschikt is.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
27 mei 2026

**Onze referentie**  
2026011154

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat durvalumab in combinatie met tremelimumab bij de genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling behandeling met atezolizumab in combinatie met bevacizumab.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

#### *Uitvoerbaarheid*

##### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 47 patiënten met durvalumab in combinatie met tremelimumab voor genoemde indicatie zullen worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Dit betreffen 28 patiënten die de behandeling in jaar 3 starten en 19 patiënten die de behandeling continueren vanuit een start in jaar 2. De totale kosten per patiënt per behandeling komen uit op €77.226 op basis van de lijstprijzen bij een gemiddelde behandelduur van 10,1 maanden voor durvalumab en een éénmalig gift van tremelimumab. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €1,9 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van atezolizumab in combinatie met bevacizumab en sorafenib, komt de budgetimpact in jaar 3 op €291.242 op basis van lijstprijzen. Hierbij moet worden opgemerkt dat voor zowel bevacizumab als sorafenib generieken beschikbaar zijn en de nettoprijzen daardoor waarschijnlijk aanzienlijk lager liggen. De daadwerkelijke budgetimpact van durvalumab in combinatie met tremelimumab zal daardoor hoger liggen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
27 mei 2026

**Onze referentie**  
2026011154



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. tremelimumab (Imjudo®) bij de behandeling van hepatocellulair carcinoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 4 mei 2026

# Colofon

Zaaknummer	2025004883
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>10</b>
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	10
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	12
2.3	Selectiecriteria	12
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	13
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	13
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	21
3.4.1	Overige overwegingen	22
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	23
3.7	Gebruiksgemak	23
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>24</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	24
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	24
4.1.2	Werkingsmechanisme	24
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	24
4.1.4	Passend onderzoek argumenten	25
4.1.5	Medische argumenten	25
4.1.6	Afweging relevante aspecten	25
4.2	Eindconclusie	26
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>27</b>
5.1	Oud advies	27
5.2	Nieuw advies	27
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>28</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies</b>	<b>29</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies</b>	<b>31</b>

<b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>32</b>
<b>Bijlage 5: Baseline tabel</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias</b>	<b>35</b>
<b>Bij subjectieve uitkomstmaten is er risico op bias vanwege de <i>open-label</i> studie-opzet. Bijlage 7: GRADE evidence profiel</b>	<b>35</b>
<b>Literatuur</b>	<b>41</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AFP	Alfa-fetoproteïne
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CD80	<i>Cluster of Differentiation 80</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CTLA4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items</i>
EORTC QLQ-HCC18	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Hepatocellular Carcinoma 18-question module</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FMS	Federatie Medisch Specialisten
FT	Farmacotherapeutisch
FU	<i>Follow up</i>
GHS	<i>Global Health State</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HCC	Hepatocellulair carcinoom
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICI	<i>Immune Checkpoint Inhibitor</i>
MID	Minimaal relevant verschil ( <i>minimal important difference</i> )
MVI	Microvasculaire invasie
NMA	Netwerk meta-analyse
OS	<i>Overall survival</i> ; algehele overleving
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PFS	<i>Progressionfree survival</i> ; progressievrije overleving
QoL	<i>Quality of Life</i> ; kwaliteit van leven
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico ( <i>risk ratio</i> )
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil ( <i>standardized mean difference</i> )
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
STRIDE	<i>Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab</i>
TKI	Tyrosinekinaseremmer
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. tremelimumab (Imjudo®) bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC). Durvalumab-tremelimumab is daarbij vergeleken met atezolizumab-bevacizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

HCC is een kwaadaardige tumor die in de lever ontstaat, vaak als gevolg van chronische leverziekte. Meestal is er sprake van levercirrose, een proces waarbij levercellen worden vervangen door littekenweefsel. Als er te weinig gezond leverweefsel over is, kan de lever zijn functie niet meer goed uitoefenen. Vijf jaar na de diagnose is minder dan 20% van de patiënten met HCC nog in leven. De hoge sterfte komt vooral doordat HCC vaak voorkomt in combinatie met levercirrose en omdat HCC pas laat wordt ontdekt door het lang uitblijven van klachten.

Durvalumab-tremelimumab is in te zetten bij de behandeling van gevorderd of irresectabel HCC. Irresectabel betekent dat de tumor niet met een operatie weggaat. Gevorderd betekent dat een tumor is verspreid naar andere plekken in het lichaam. Op dit moment is atezolizumab-bevacizumab de eerste keus behandeling bij deze patiënten. Het Zorginstituut concludeert dat er mogelijk geen klinisch relevant verschil is in de kans op sterfte tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab. Alhoewel voor atezolizumab-bevacizumab de overleving ten opzichte van de oude standaardbehandeling sorafenib iets gunstiger lijkt, is voor durvalumab-tremelimumab op 3, 4 en 5 jaar na start van de behandeling een overlevingsvoordeel van  $\geq 10\%$  ten opzichte van sorafenib aangetoond. Dit betekent dat een deel van de patiënten door behandeling met durvalumab-tremelimumab klinisch relevant langer leeft. Voor atezolizumab-bevacizumab is dit vanwege de kortere vervolgduur van de studie onbekend. Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van durvalumab-tremelimumab ten opzichte van atezolizumab-bevacizumab op de uitkomsten kwaliteit van leven, ernstige ongunstige effecten en staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten. Wel laten durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab ten opzichte van sorafenib vergelijkbare effecten zien op deze uitkomsten. Aangezien atezolizumab-bevacizumab vanwege het risico op bloedingen niet bij iedereen toepasbaar is, is er behoefte aan aanvullende behandelopties, zodat ook patiënten met een hoger risico op bloedingen en cardiovasculaire comorbiditeit toegang krijgen tot een beter alternatief dan sorafenib. Het is daarom aan de behandelaar en patiënt om te bepalen welke behandeling het meest geschikt is. Dit sluit aan bij de internationale richtlijnen waarin durvalumab-tremelimumab een eerste keus eerstelijnsbehandeling is naast atezolizumab-bevacizumab, waarbij expliciet wordt vermeld dat atezolizumab-bevacizumab niet gegeven moet worden wanneer er een risico is op bloedingen.

Durvalumab-tremelimumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat durvalumab-tremelimumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van atezolizumab-bevacizumab.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van durvalumab i.c.m. tremelimumab bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **Durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. tremelimumab (Imjudo®)**

*Type toedieningsvorm:* Oplossing voor infusie.

*Geregistreerde indicatie:* Durvalumab i.c.m. tremelimumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC).<sup>[1]</sup>

*Claim van de registratiehouder:* Durvalumab i.c.m. tremelimumab heeft bij gevorderde of irresectabel HCC een meerwaarde ten opzichte van sorafenib en een gelijke waarde ten opzichte van atezolizumab i.c.m. bevacizumab.

Het Zorginstituut toetst alleen de gelijke waarde claim, aangezien atezolizumab i.c.m. bevacizumab al de voorkeur heeft ten opzichte van sorafenib.

*Doseringsadvies:* De aanbevolen dosis durvalumab is 1500 mg elke 4 weken. 300 mg tremelimumab wordt als enkele dosis bij cyclus 1/dag 1 toegediend. De behandeling met durvalumab duurt voort tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.<sup>[1]</sup> Durvalumab en tremelimumab worden toegediend als afzonderlijke intraveneuze infusies gedurende 1 uur, waarbij tremelimumab voorafgaand aan durvalumab wordt gegeven.<sup>[1, 2]</sup>

Patiënten met HCC en een lichaamsgewicht van 30 kg of minder moeten een dosering van 20 mg/kg durvalumab krijgen tot het gewicht toeneemt tot boven de 30 kg. Patiënten met HCC en een lichaamsgewicht van 40 kg of minder moeten een dosering van 4 mg/kg tremelimumab krijgen tot het gewicht toeneemt tot boven de 40 kg.<sup>[1]</sup>

#### *Samenstelling:*

Durvalumab: Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg durvalumab.<sup>[1]</sup>

Tremelimumab: Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg tremelimumab.<sup>[2]</sup>

*Werkingsmechanisme:* De combinatie van durvalumab – een PD-L1-remmer – en tremelimumab – een CTLA4-remmer – zorgt voor verbetering van antitumor-T-celactivatie en -functie bij meerdere fases van de immuunrespons, wat resulteert in verbeterde antitumorresponsen. In muriene syngene tumormodellen resulteerde dubbele blokkade van PD-L1 en CTLA4 in verhoogde anti-tumoractiviteit.<sup>[1]</sup>

#### *Bijzonderheden:*

Op 1 september 2018 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport durvalumab in de 'sluis' geplaatst voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker.<sup>[3]</sup>

Durvalumab is eveneens als monotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC.<sup>[1]</sup> De registratiehouder vraagt geen vergoeding aan voor deze indicatie.

---

Daarnaast is durvalumab geregistreerd voor de behandeling van verschillende kankersoorten<sup>[1]</sup>:

- Niet-kleincellige longkanker (NSCLC); wordt sinds 1 september 2019 vergoed vanuit het basispakket<sup>[4]</sup>;
- Kleincellige longkanker (SCLC); wordt momenteel voor twee subindicaties beoordeeld door het Zorginstituut;
- Galwegkanker (BTC);
- Endometriumcarcinoom;
- Spierinvasieve blaaskanker (MIBC).

Durvalumab wordt vooralsnog alleen vergoed bij NSCLC. Tremelimumab wordt nog niet vergoed vanuit het basispakket. Ipilimumab, dat net als tremelimumab een CTLA4-remmer is wordt wel vergoed vanuit het basispakket, maar niet voor de indicatie HCC.

Momenteel lopen er tientallen studies naar de effectiviteit en veiligheid van durvalumab, al dan niet i.c.m. andere behandelingen, bij de behandeling van verschillende soorten kanker.

---

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Leverkanker ontstaat in de lever. Bij leverkanker gaat het bijna altijd om een hepatocellulair carcinoom (HCC) (~90%). Deze tumor ontstaat uit hepatocyten in de lever.<sup>[5]</sup> Andere, zeldzamere vormen van leverkanker zijn intrahepatisch cholangiocarcinoom (galwegkanker), hemangiosarcoom, hepatoblastoom (alleen bij kinderen) en cystadenocarcinoom. Deze tumoren ontstaan in andere cellen dan in de levercellen en daarom heten ze anders.<sup>[5]</sup>

Leverkanker ontstaat meestal als de lever al beschadigd is door een chronische leverziekte, zoals levercirrose en chronische hepatitis B (ongeacht levercirrose).

- Bij ongeveer 80% van de mensen met leverkanker is levercirrose de oorzaak. Bij levercirrose ontstaat er littekenweefsel in de lever. Hierdoor raken de levercellen beschadigd. Na een tijd is er zoveel littekenweefsel dat levercellen doodgaan. Hierdoor kan de lever niet goed meer werken. Levercirrose kan ontstaan door een chronische infectie van de lever (hepatitis), lange tijd vaak en veel alcohol te drinken en/of ernstig overgewicht.
- Chronische hepatitis B is een langdurige ontsteking van de lever. De oorzaak is een infectie met het hepatitis B-virus. Een deel van de mensen met chronische hepatitis B krijgt na een tijd levercirrose en heeft daardoor meer kans om leverkanker te krijgen. Sommige mensen met chronische hepatitis B zonder levercirrose hebben ook een hogere kans om leverkanker te krijgen.<sup>[5]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Omdat patiënten vaak lange tijd niets merken, wordt HCC vaak pas laat ontdekt. De klachten ontstaan meestal pas als de lever niet goed meer werkt.<sup>[6]</sup>

Symptomen van HCC zijn:

- Een opgezette lever;
- (Vage) buikpijn;
- Misselijkheid en overgeven;
- Minder eetlust;
- Vermoeidheid en je zwak voelen;
- Afvallen, of juist dikker worden door vasthouden van vocht;
- Geelzucht: gele huid, geel oogwit, jeuk over het hele lichaam, donkere urine, ontlasting (poep) met de kleur van stopverf.<sup>[6]</sup>

Als de leverkanker nog verder groeit en/of de levercirrose erger wordt, gaat de lever steeds slechter werken. Dit kan ernstige problemen veroorzaken zoals:

- Spataderen in de slokdarm en maag, met het gevaar dat ze knappen en ernstige bloedingen ontstaan;
- Vocht in de buik dat niet goed weg kan. Daardoor kunnen klachten ontstaan als:
  - Een dikkere buik;
  - Pijn in de buik;
  - Een vol gevoel in de maag;
  - Benauwdheid;
  - Steeds druk op de blaas voelen.
- Opstapeling van giftige stoffen in het lichaam. Als te veel giftige stoffen zich opstapelen in de hersenen, kun je last krijgen van verwardheid. Uiteindelijk kunnen patiënten zelfs in coma raken.<sup>[6]</sup>

De prognose van HCC hangt af van verschillende dingen. Bijvoorbeeld van de grootte van de tumor en of er uitzaaiingen zijn. Ook de conditie van de lever speelt een rol, bijvoorbeeld de ernst van de levercirrose.<sup>[7]</sup> In de periode 2015-2023 was de 5-jaarsoverleving bij HCC vanaf diagnose 25%. Bij stadium IV leverkanker (gemetastaseerd) is de 5-jaarsoverleving 2%.<sup>[8]</sup>

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

HCC is wereldwijd een van de meest voorkomende vormen van kanker. In de westerse wereld komt HCC minder vaak voor.<sup>[9]</sup>

In 2023 kregen in Nederland 746 mensen de diagnose HCC. Daarvan zijn er 562 man (75,3%) en 184 vrouw (24,7%) en hebben 178 mensen stadium IV leverkanker (gemetastaseerd: 23,9%).<sup>[10]</sup>

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De medicamenteuze behandeling van HCC wordt beschreven in de FMS-richtlijn *Hepatocellulair carcinoom* (2024).<sup>[11]</sup>

Medicamenteuze behandeling van HCC betreft palliatieve systeemtherapie welke wordt geadviseerd bij patiënten met een niet-lokaal behandelbaar HCC. Voorafgaand aan de behandeling dient de leverfunctie en de ernst van de leverziekte aan de hand van de Child Pugh classificatie te worden bepaald. Een patiënt met Child Pugh C is niet goed genoeg voor systeemtherapie. Bij Child Pugh A en B dient de leverfunctie in het levercentrum te worden beoordeeld.<sup>[11]</sup>

De eerstelijnsbehandeling betreft atezolizumab i.c.m. bevacizumab. Bij patiënten met een contra-indicatie voor atezolizumab en bevacizumab, zoals een verhoogd risico op bloedingen of cardiovasculaire co-morbiditeit, dient sorafenib of lenvatinib gegeven te worden. Hierbij heeft sorafenib de voorkeur gezien de uitgebreidere ervaring en kosten. Gezien het hogere responderpercentage kan er een voorkeur zijn voor lenvatinib.<sup>[11]</sup>

Bij progressie op atezolizumab i.c.m. bevacizumab betreft de tweedelijnsbehandeling sorafenib. In de derdelijn is regorafenib te overwegen.<sup>[11]</sup>

#### *Vergelijkende behandeling*

Durvalumab i.c.m. tremelimumab is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC. Vanwege de betere effectiviteit is de eerste keus eerstelijnsbehandeling atezolizumab i.c.m. bevacizumab.<sup>[11]</sup> In dit FT-rapport vergelijken we durvalumab i.c.m. tremelimumab daarom met atezolizumab plus bevacizumab.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. tremelimumab (Imjudo®) als eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 1 PICO**

PICO	
Patiëntenpopulatie	Systeemtherapie-naïeve volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC)
Interventie	Durvalumab i.c.m. tremelimumab
Controle-interventie	Atezolizumab i.c.m. bevacizumab
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Algehele overleving</li><li>- Kwaliteit van leven</li></ul> <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ernstige ongunstige effecten</li><li>- Stakers vanwege ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	In de registratiestudie van atezolizumab i.c.m. bevacizumab was een mediane follow-up duur van 8,9 maanden voldoende om een overlevingsvoordeel ten opzichte van sorafenib aan te tonen. De eerst geïnccludeerde patiënten werden 16 maanden gevolgd. <sup>[12]</sup> Op basis daarvan wordt gelet op de gelijke waarde claim een minimaal benodigde follow-up duur van 1,5 jaar relevant geacht. Om een langetermijn overlevingsvoordeel aan te tonen is een follow-up duur van meerdere jaren nodig. Voor de cruciale uitkomsten kwaliteit van leven en de ongunstige effecten is de minimaal benodigde follow-up duur eveneens 1,5 jaar.

#### 2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een directe vergelijking met atezolizumab-bevacizumab lastig is aangezien atezolizumab-bevacizumab nog geen aangewezen behandeling was voor patiënten met irresectabel of gevorderd HCC ten tijde van de start van de Fase 3 studie van durvalumab-tremelimumab. Voordat atezolizumab-bevacizumab werd aangewezen als eerste keus eerstelijnsbehandeling bij irresectabel of gevorderd HCC was sorafenib de eerste keus eerstelijnsbehandeling. De optimaal passende studieopzet om de effectiviteit van durvalumab-tremelimumab – en ook atezolizumab-bevacizumab – in vergelijking met sorafenib aan te tonen, is gerandomiseerd vergelijkend onderzoek. Blindering van zowel de patiënt als de behandelaar is niet goed mogelijk vanwege de verschillende toedieningswegen van de immunotherapieën durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab enerzijds (injectie) en doelgerichte therapie sorafenib (oraal) anderzijds. Blindering van de effectbeoordelaar is wel mogelijk.

### 2.1.3 *Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen*

#### Algehele overleving

Bij irresectabel of gevorderd HCC is overlevingsduur een cruciale uitkomst voor effectiviteit. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving (*overall survival*; OS). Dit is gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden. Omdat het haalbaar is om binnen afzienbare tijd een effect op de cruciale uitkomst OS te meten in een klinische studie, acht het Zorginstituut het niet relevant om een surrogaatuitkomst als progressievrije overleving (PFS) te betrekken in de beoordeling.

*Klinische relevantiegrens:* Voor de klinische relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MID) als uitgangspunt. In Nederland zijn tot op heden de PASKWIL-criteria 2023 beschikbaar als MID voor oncologische middelen. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. De PASKWIL-criteria 2023 voor palliatieve behandeling zijn weergegeven in **tabel 2**.

Afhankelijk van de mediane OS geldt als klinische relevantiegrens voor de winst op OS een absoluut effect van meer dan 12 of 16 weken en een relatief effect in de vorm van een *hazard ratio* (HR) lager dan 0,70, óf een toename van 2 of 3 jaar OS-winst van  $\geq 10\%$  (mits  $>20\%$  van de patiënten in de interventiegroep na respectievelijk 2 of 3 jaar nog in leven is, waarbij wordt gekeken naar het laatste gerapporteerde punt in de Kaplan-Meier curve waarop  $20\%$  van de patiënten in de interventiegroep nog *at risk* is. Dit laatste criterium kijkt specifiek naar de 'staart' van de Kaplan-Meier OS-curve en is met name bedoeld voor interventies die bij een kleiner deel van de patiënten een langdurig effect geven (plateau), zoals vaak wordt gezien bij immunotherapie.

**Tabel 2: PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling<sup>[13]</sup>**

Palliatief, effectiviteit		
Mediane OS in controlegroep $\leq 12$ maanden	winst OS	$>12$ weken en $HR < 0,70$ óf toename van $\geq 2$ jaar OS-winst $\geq 10\%$ (op het laatste moment dat $>20\%$ van de patiënten in de interventiegroep na $\geq 2$ jaar nog in leven is)*
Mediane OS in controlegroep $>12$ maanden	winst OS	$>16$ weken en $HR < 0,70$ óf toename van $\geq 3$ jaar OS-winst $\geq 10\%$ (op het laatste moment dat $>20\%$ van de patiënten in de interventiegroep na $\geq 3$ jaar nog in leven is)*
	winst PFS	$>16$ weken en $HR < 0,70$

**HR:** Hazard ratio; **OS:** Algehele overleving; **PFS:** Progressievrije overleving.

\* Dit criterium is in 2024 toegevoegd.

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D. De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijk activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30). Voor HCC is eveneens een ziektespecifieke, gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijst beschikbaar: *EORTC Quality of Life Questionnaire – Hepatocellular Carcinoma / Primary Liver Cancer Module* (EORTC QLQ-HCC18). Het Zorginstituut heeft in zijn

farmacotherapeutische rapporten de voorkeur voor de beoordeling van ziektespecifieke kwaliteit-van-leven-vragenlijsten.

*Klinische relevantiegrens:* De MID voor de QLQ-C30 schalen tussen groepen verschilt per schaal, per kankertype en of het gaat om een verbetering of verslechtering van de kwaliteit van leven.<sup>[14]</sup> Voor de EORTC QLQ-HCC18 en EORTC QLQ-C30 vragenlijsten wordt een absolute scorewijziging of -verschil van  $\geq 10$  punten als klinisch relevant beschouwd. Een toename in de score wordt gezien als een verbetering van de kwaliteit van leven, en een afname in de score wordt gezien als een verslechtering in kwaliteit van leven in het desbetreffende domein/symptoom.<sup>[15]</sup>

#### Ernstige ongunstige effecten

De incidentie ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomst.

*Klinische relevantiegrens:* Onbekend.

#### Stakers vanwege ongunstige effecten

De incidentie stakers vanwege ongunstige effecten is een cruciale uitkomst.

*Klinische relevantiegrens:* Onbekend.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over durvalumab + tremelimumab en atezolizumab + bevacizumab bij HCC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)<sup>[1]</sup> van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)<sup>[16]</sup> van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van titels en abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek met durvalumab-tremelimumab en/of atezolizumab-bevacizumab bij systeemtherapie-naïeve patiënten met HCC;
- Engelstalige artikelen.

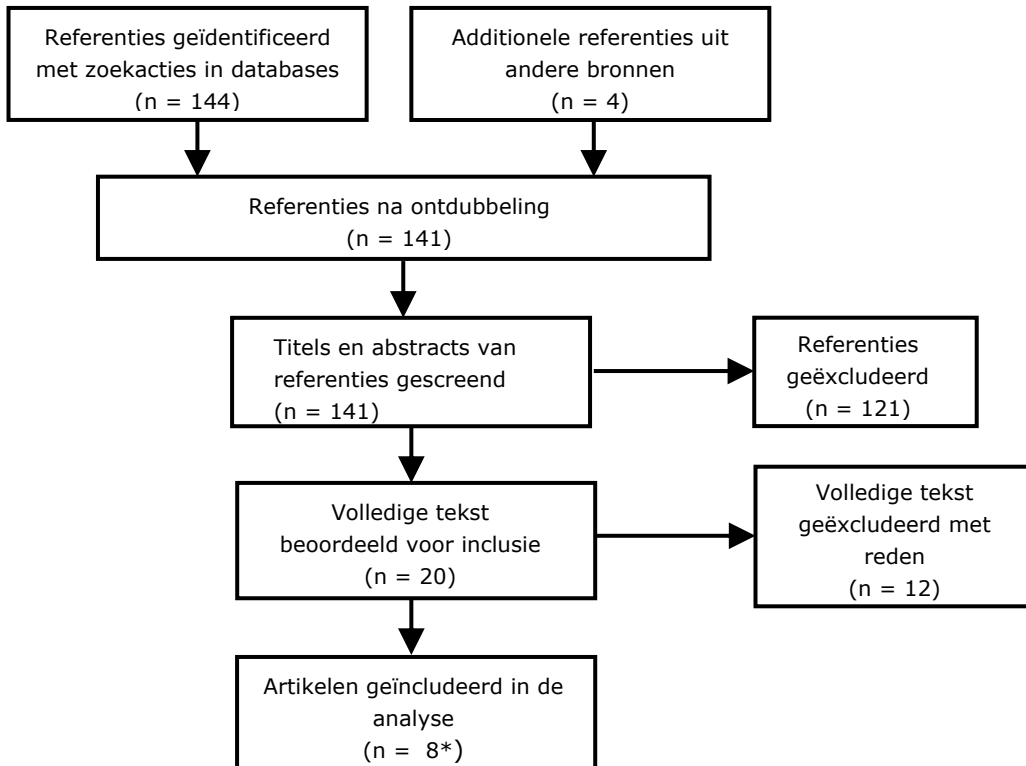
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen ('*state of the art*', niet-systematische reviews).

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 141 referenties, waarvan 8 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\* De 8 geïncludeerde artikelen betreffen publicaties van twee registratiestudies en een netwerk meta-analyse (NMA):

- 4 publicaties van de HIMALAYA-studie: durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib met verschillende data cut-offs en kwaliteit van leven data<sup>[17-20]</sup>;
- 3 publicaties van de IMbrave150-studie: atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib met verschillende data cut-offs en een aparte publicatie met kwaliteit van leven data<sup>[12, 21, 15]</sup>;
- 1 publicatie van een NMA<sup>[22]</sup>.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

*Netwerk meta-analyse (Chen et al. (2024)<sup>[22]</sup>)*

De systematische review en netwerk meta-analyse (NMA) van Chen *et al.* (2024) vergelijkt nieuwe eerstelijns systemische behandelingen voor irresectabel HCC. Daartoe werden fase 3 RCTs met tyrosinekinaseremmers (TKI's; o.a. sorafenib), immuuncheckpointremmers (ICI's) en ICI-gebaseerde combinaties (o.a. durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab) geïncludeerd. Studies die locoregionale therapieën al dan niet in combinatie met systemische medicatie in irresectabel HCC onderzochten werden geëxcludeerd. De primaire uitkomsten waren OS en PFS. Secundaire uitkomsten waren o.a. interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger en stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten. Voor de statistische analyse werden originele hazard ratio's (HR's) en relatieve risico's (RR's) inclusief 95%-betrouwbaarheidsinterval direct geëxtraheerd uit de meest recente publicatie van

een bepaalde trial of cohort.<sup>[22]</sup> In totaal werden 12 fase 3 studies geïncludeerd, waaronder de **HIMALAYA-studie** naar durvalumab-tremelimumab<sup>[17]</sup> en de **IMbrave150-studie** naar atezolizumab-bevacizumab<sup>[12], [22]</sup>. De NMA includeerde in totaal 8.275 patiënten, waarvan de meesten met ECOG-prestatiestatus <2 en Child-Pugh A leverfunctie.<sup>[22]</sup>

*HIMALAYA-studie (Abou-Alfa et al. (2022)<sup>[17]</sup>, Sangro et al. (2024a)<sup>[18]</sup>, Rimassa et al. (2025)<sup>[19]</sup>, Sangro et al. (2024b)<sup>[20]</sup>) en IMbrave150-studie (Cheng et al. (2022)<sup>[21]</sup>, Finn et al. (2020)<sup>[12]</sup>, Galle et al. (2021)<sup>[15]</sup>)*

De werkzaamheid en veiligheid van durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab bij patiënten met bevestigd irresectabel HCC die geen voorafgaande systemische behandeling voor HCC kregen, werd in twee afzonderlijke gerandomiseerde, *open-label*, multicenter, fase 3 onderzoeken onderzocht.<sup>[17, 12]</sup> In de HIMALAYA-studie (N=1.171) werden patiënten overwegend<sup>1</sup> gerandomiseerd naar durvalumab-tremelimumab (n=393), durvalumab (n=389) en sorafenib (n=389).<sup>[17]</sup> In de twee-armige IMbrave150-studie (N=501) werden patiënten gerandomiseerd in een 2:1 verhouding om behandeld te worden met atezolizumab-bevacizumab (n=336) of sorafenib (n=165).<sup>[12]</sup> De behandelingschema's die werden toegepast in beide studies zijn weergegeven in **tekstblok 1**.<sup>[17, 12]</sup> Vanwege het risico op bloedingen bij gebruik van bevacizumab moesten patiënten die deelnamen aan de IMbrave150-studie 6 maanden voorafgaand aan de behandeling een oesofagogastroduodenoscopie ondergaan en worden beoordeeld op aanwezigheid van maag- en slokdarmspataderen. Patiënten werden uitgesloten van deelname als ze in de 6 maanden voorafgaand aan de behandeling een maag- of slokdarmspataderbloeding hadden, onbehandelde of onvolledig behandelde maag- of slokdarmspataderen hadden met bloeding of een hoog risico op bloeding.<sup>[12]</sup>

In beide studies continueerde de behandeling tot aan onacceptabele bijwerkingen of verlies van klinisch voordeel.<sup>[17, 12]</sup> Tremelimumab wordt op dag 1 eenmalig toegediend.<sup>[17]</sup> Naar oordeel van de onderzoeker en onder bepaalde voorwaarden konden de behandelingen met durvalumab en atezolizumab-bevacizumab na progressie worden voortgezet.<sup>[17, 12]</sup> Patiënten in de IMbrave150-studie die kortdurend of permanent atezolizumab of bevacizumab staakten vanwege een ongunstig effect, mochten het andere middel als monotherapie blijven gebruiken, zolang de onderzoeker oordeelde dat sprake was van een klinisch voordeel.<sup>[12]</sup>

In beide studies was de (co-)primaire uitkomst OS, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot dood ongeacht oorzaak. Kwaliteit van leven gemeten met o.a. EORTC QLQ-C30 en veiligheid waren eveneens eindpunten van beide studies.<sup>[17, 12]</sup>

De mediane follow-up duur in de eerste publicatie van de HIMALAYA-studie was ~33 maanden<sup>2</sup> ten tijde van de finale analyse op basis van 555 OS-events in de durvalumab-tremelimumab en sorafenib-arm tezamen.<sup>[17]</sup> De mediane follow-up duur in de meeste recente publicatie was ~61<sup>3</sup> maanden ten tijde van de exploratieve OS-analyse met 5-jaar follow-up vanaf de start van de studie. De exploratieve analyse is op dezelfde manier uitgevoerd als in de primaire analyse.<sup>[19]</sup> De mediane follow-up duur van de IMbrave150-studie ten tijde van de interim-analyse en eerste publicatie was 8,6 maanden op basis van 306 PFS-events en 161 OS-events.<sup>[12]</sup> De finale analyse vond plaats bij een mediane follow-up duur van 15,6 maanden op basis van 278 OS-events<sup>[21]</sup>.

**Bijlage 5** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. De belangrijkste verschillen in baselinekenmerken bespreken we in sectie 3.3.1 *Overige overwegingen*.

<sup>1</sup> In eerste instantie was er nog een vierde behandelgroep waar patiënten naar gerandomiseerd konden worden: 75 mg tremelimumab elke 4 weken voor vier doseringen plus 1.500 mg durvalumab elke 4 weken. Randomisatie naar deze vierde arm werd gestaakt nadat uit een geprespecificeerde analyse van de fase 2 studie 'Study 22' bleek dat 75 mg tremelimumab elke 4 weken gedurende vier doseringen plus 1.500 mg durvalumab elke 4 weken niet betekenisvol verschilde van durvalumab monotherapie.

<sup>2</sup> De mediane follow-up duur was respectievelijk 33,18, 32,56 en 32,23 maanden voor durvalumab-tremelimumab, durvalumab en sorafenib.<sup>[17]</sup>

<sup>3</sup> De mediane follow-up duur was respectievelijk 62,49 en 59,86 maanden voor durvalumab-tremelimumab en sorafenib.<sup>[19]</sup>

## Tekstblok 1: Toegepaste behandelingschema's in de verschillende studies

### Durvalumab-tremelimumab (HIMALAYA<sup>[17]</sup>)

300 mg tremelimumab als enkele dosis plus 1.500 mg durvalumab, gevold door durvalumab 1.500 mg om de 4 weken tot aan progressie of onacceptabele bijwerkingen.

### Atezolizumab-bevacizumab (IMbrave150<sup>[12]</sup>)

1.200 mg atezolizumab en 15 mg/kg lichaamsgewicht bevacizumab elke drie weken, beide tot aan progressie of onacceptabele bijwerkingen.

### Sorafenib (HIMALAYA<sup>[17]</sup> en IMbrave150<sup>[12]</sup>)

Sorafenib 400 mg tweemaal daags tot aan progressie of onacceptabele bijwerkingen.

## 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de *evidence* zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de *evidence* is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risico op bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

### Algehele overleving

#### *HIMALAYA-studie*

Algehele overleving: Na een mediane follow-up duur van 33,18 en 32,23 maanden was de mediane OS in de durvalumab-tremelimumab-arm 16,43 maanden (95%-BI: 14,16–19,58) en in de sorafenib-arm 13,77 maanden (95%-BI: 12,25–16,13). Het verschil in mediane OS bedraagt 2,66 maanden. De hazard ratio (HR) is 0,78 (95%-BI: 0,65 – 0,93).<sup>[17]</sup>

Na een mediane follow-up duur van 62,49 maanden (range: 59,47–64,79) was de mediane OS in de durvalumab-tremelimumab-arm 16,43 maanden (95%-BI 14,16–19,58). In de sorafenib-arm was de mediane OS 13,77 maanden (95%-BI: 12,25–16,13) na een mediane follow-up duur van 59,86 maanden (range: 58,32–61,54). Het verschil in mediane OS bedraagt 2,66 maanden. De HR is 0,76 (95%-BI: 0,65–0,89) (**figuur 1A**).<sup>[19]</sup>

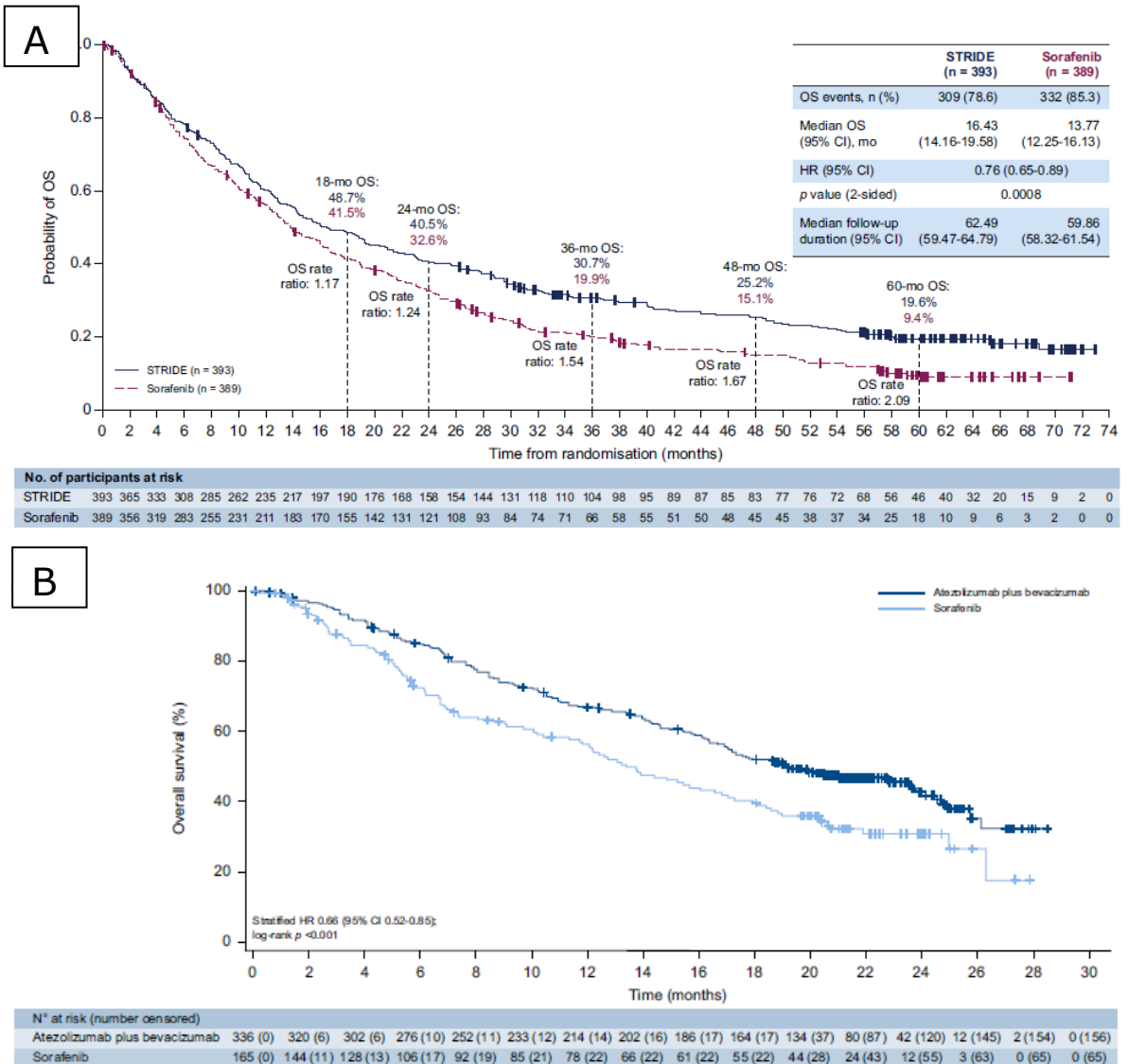
Langetermijn overlevingswinst: De 3-jaars, 4-jaars en 5-jaarsoverleving per behandelarm en het verschil tussen de behandelarmen is weergegeven in **tabel 3**. Hieruit valt op te maken dat ongeveer 10% meer patiënten in de durvalumab-tremelimumab-arm een overleving van langer dan 3, 4 en 5 jaar laten zien in vergelijking met sorafenib.<sup>[19]</sup> Op 4 jaar is in de interventie-arm 21,1% van de patiënten *at risk*. Op dat punt bedraagt de 4-jaarsoverleving 25,2% in de durvalumab-tremelimumab-arm en 15,1% in de sorafenib-arm. Het absolute verschil in 4-jaarsoverleving is 10,1% in het voordeel van durvalumab-tremelimumab (95%-betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd).

#### *IMbrave150-studie:*

Algehele overleving: Na een mediane follow-up duur van 15,6 maanden (range: 0–28,6) was de mediane OS 19,2 maanden (95%-BI: 17,0–23,7) in de atezolizumab-bevacizumab-arm en 13,4 maanden (95%-BI: 11,4–16,9) in de sorafenib-arm. Het verschil in mediane OS bedraagt 5,8 maanden in het voordeel van atezolizumab i.c.m. bevacizumab. De HR is 0,66 (95%-BI: 0,52–0,85) (**figuur 1B**).<sup>[21]</sup>

Langetermijn overlevingswinst: Omdat de mediane follow-up duur nog geen 2 jaar bedraagt, zijn de 3-jaars-, 4-jaars- en 5-jaarsoverleving niet gerapporteerd.<sup>[21]</sup>

**Figuur 1: OS-Kaplan-Meier curves durvalumab-tremelimumab (A)<sup>[19]</sup> en atezolizumab-bevacizumab (B)<sup>[21]</sup>**



**Netwerk meta-analyse:**

Algehele overleving: De netwerk meta-analyse<sup>[22]</sup> is uitgevoerd op basis van de op dat moment meest recente publicaties van de verschillende studies. Voor durvalumab-tremelimumab is uitgegaan van de eerste publicatie met een mediane follow-up duur van 33,18 maanden (range 31,74 – 34,53) en 32,23 maanden (range: 30,42 – 33,71) in respectievelijk de durvalumab-tremelimumab-arm en sorafenib-arm.<sup>[17]</sup> Dit is nog steeds een langere mediane follow-up duur dan in de meeste recente publicatie van de IMbrave150-studie met een gemiddelde mediane follow-up duur van 15,6 maanden (range: 0–28,6).<sup>[21]</sup> De hazard ratio van de indirecte vergelijking bedraagt 0,85 (95%-BI: 0,63–1,14) in het voordeel van atezolizumab-bevacizumab.<sup>[22]</sup>

Langetermijn overlevingswinst: De uitkomstmaten 3-, 4- en 5-jaarsoverleving werden niet geanalyseerd in deze en andere NMA's. Omdat de 3-, 4- en 5-jaarsoverleving niet is gerapporteerd in de IMbrave150-studie, is het verschil in overlevingswinst op de lange termijn tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab niet te beoordelen.

**Tabel 3: Overleving in de 'staart' van de Kaplan-Meier curve<sup>[19]</sup>**

	<b>3-jaars OS</b> <i>Patiënten at risk/totaal</i>	<b>4-jaars OS</b> <i>Patiënten at risk/totaal</i>	<b>5-jaars OS</b> <i>Patiënten at risk/totaal</i>
Durvalumab-tremelimumab-arm	30,7% 104/393 (26,5%)	25,2% 83/393 (21,1%)	19,6% 46/393 (11,7%)
Sorafenib-arm	19,9% 66/389 (17,0%)	15,1% 45/389 (11,6%)	9,4% 18/389 (4,6%)
<b>Vershil</b>	<b>10,8</b>	<b>10,1%</b>	<b>10,2%</b>
Atezolizumab-bevacizumab-arm	Niet gerapporteerd*	Niet gerapporteerd*	Niet gerapporteerd*
Sorafenib-arm	Niet gerapporteerd*	Niet gerapporteerd*	Niet gerapporteerd*
<b>Vershil</b>	<b>Niet te bepalen*</b>	<b>Niet te bepalen*</b>	<b>Niet te bepalen*</b>

\* Vanwege een te korte follow-up duur.

De kwaliteit van het bewijs wordt lager ingeschaald voor zowel algehele overleving als langetermijn overlevingswinst vanwege **indirect bewijs** vanwege intransiviteit:

- Patiënten met onbehandelde of onvolledige behandelde maag- of slokdarmspataderen werden uitgesloten van deelname in de IMbrave150-studie. In de HIMALAYA-studie konden patiënten met maag- of slokdarmspataderen wel deelnemen;
- In de HIMALAYA en IMbrave150-studie was bij respectievelijk ~25% en ~40% van de patiënten sprake van microvasculaire invasie (MVI);
- In de HIMALAYA-studie was hepatitis B virus in ~31% van de gevallen de oorzaak van HCC, terwijl in de IMbrave150-studie in ~47% van de patiënten hepatitis C virus de oorzaak van HCC was;
- De follow-up duur in de HIMALAYA-studie is ~17 maanden langer.<sup>[17, 19, 21, 12]</sup>

**GRADE-conclusie:** Er is mogelijk geen klinisch relevant verschil in de kans op sterfte tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab (bewijs van lage kwaliteit vanwege **indirect bewijs** [intransiviteit] en **onnauwkeurigheid**.)

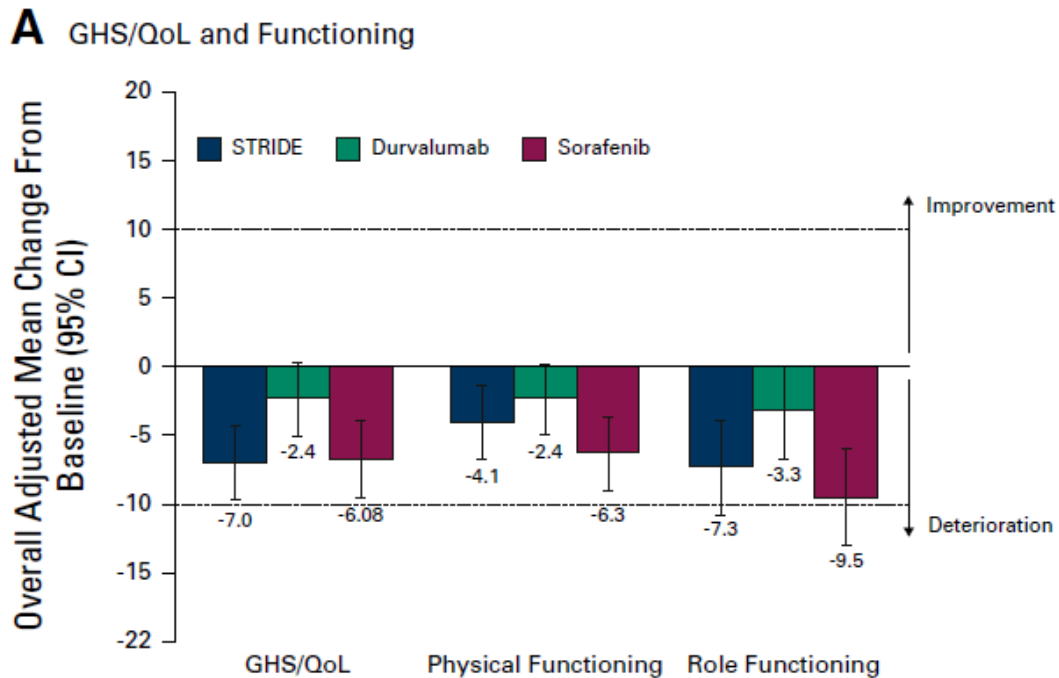
#### Kwaliteit van leven

**HIMALAYA-studie:** Kwaliteit van leven is gemeten met behulp van de EORTC QLQ-C30-vragenlijst bij baseline en daarna om de 8 weken. Bij baseline was er data beschikbaar van 80,0% van de patiënten in de durvalumab-tremelimumab-arm en 87,8% van de patiënten in de sorafenib-arm. De gemiddelde *global health state/quality of life* score op de EORTC QLQ-C30-vragenlijst bij baseline bedroeg 70,5 punten (SD:18,89) in de durvalumab-tremelimumab-arm en 67,4 punten (SD:19,94) in de sorafenib-arm. Na 24 weken was het verschil ten opzichte van baseline -7,0 punten in de durvalumab-tremelimumab-arm en -6,08 punten in de sorafenib-arm. De 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn weergegeven in een grafiek en liggen in beide gevallen binnen de klinische relevantiegrenzen van -10 en 10 (**Figuur 2**).<sup>[20]</sup> Het verschil ten opzichte van baseline tussen durvalumab-tremelimumab en sorafenib bedraagt -0,92 punten (zelf berekend door het Zorginstituut, het 95%-betrouwbaarheidsinterval is niet gerapporteerd).

**IMbrave150-studie:** Kwaliteit van leven is gemeten met behulp van de EORTC QLQ-C30-vragenlijst bij baseline en daarna om de week. Bij baseline was er data beschikbaar van 92,9% van de patiënten in de atezolizumab-bevacizumab-arm en 89,7% van de patiënten in de sorafenib-arm. De gemiddelde *global health state/quality of life* score op de EORTC QLQ-C30-vragenlijst bij baseline bedroeg ~72 punten (SD:~20) in de atezolizumab-bevacizumab-arm en ~70 punten (SD:~20) in de sorafenib-arm (afgelezen uit een figuur van Galle *et al.* (2021)<sup>[15]</sup>). Na 12 weken was het verschil ten opzichte van baseline -3,29 punten (SD:17,56) in de atezolizumab-bevacizumab-arm en -5,83 punten (SD: 20,63) in de sorafenib-arm.<sup>[15]</sup> Het verschil ten opzichte van baseline tussen atezolizumab-bevacizumab en sorafenib bedraagt 2,54

punten (zelf berekend door het Zorginstituut, het 95%-betrouwbaarheidsinterval is niet gerapporteerd).

**Figuur 2: Verandering in kwaliteit van leven ten opzichte van baseline na 24 weken in de HIMALAYA-studie gemeten met de EORTC QLQ-C30 vragenlijst<sup>[20]</sup>**



**95%-CI:** 95%-betrouwbaarheidsinterval; **GHS:** Global Health State; **STRIDE:** Durvalumab-tremelimumab; **QoL:** Quality of life

(Netwerk) meta-analyse: De uitkomst kwaliteit van leven werd niet geanalyseerd in een NMA.<sup>[22]</sup>

*Naïeve indirecte vergelijking:* Kwaliteit van leven is in beide studies gemeten met behulp van de EORTC QLQ-C30-vragenlijst. Bij baseline was er data beschikbaar van 80,0% van de patiënten in de durvalumab-tremelimumab-arm van de HIMALAYA-studie en van 92,9% van de patiënten in de atezolizumab-bevacizumab-arm van de IMbraven150-studie. Gemiddelde *global health state/quality of life* score op de EORTC QLQ-C30-vragenlijst bij baseline bedroeg 70,5 punten (SD:18,89) en ~72 punten (SD:~20) in respectievelijk de durvalumab-tremelimumab- en atezolizumab-bevacizumab-arm. Ten opzichte van sorafenib was na 24 weken het verschil ten opzichte van baseline -0,92 punten in de durvalmab-tremelimumab-arm (95%-BI: onbekend) en na 12 weken 2,54 punten in de atezolizumab-bevacizumab-arm (95%-BI: onbekend). Het verschil tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab bedraagt -3,46 punten (zelf berekend door het Zorginstituut, het 95%-betrouwbaarheidsinterval is niet te berekenen).

De kwaliteit van het bewijs wordt net als bij de uitkomst algehele overleving lager ingeschaald vanwege **indirect bewijs** vanwege intransiviteit veroorzaakt door verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de studies. Daarnaast werd de verandering in kwaliteit van leven ten opzichte van baseline in de HIMALAYA-studie gerapporteerd na 24 weken en in de IMbrave150-studie na 12 weken.

**GRADE-conclusie:** Het effect van durvalumab-tremelimumab t.o.v. atezolizumab-bevacizumab op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [*open-label* studie-opzet], **indirect bewijs** [intransiviteit] en **onnauwkeurigheid**).

### 3.3.1 Overige overwegingen

#### Indirecte vergelijking

De effectiviteit van durvalumab-tremelimumab is in de HIMALAYA-studie direct vergeleken met de tweede keus eerstelijnsbehandeloptie sorafenib. Op het moment dat de HIMALAYA-studie

werd ontworpen, was sorafenib de enige geregistreerde behandeling voor patiënten met gevorderde irresectabele HCC. Ook atezolizumab-bevacizumab is in de IMbrave150-registratiestudies vergeleken met sorafenib. Alhoewel een directe vergelijking tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab wenselijk is, was dit gelet op de situatie niet mogelijk. Een indirecte vergelijking met de gemeenschappelijke comparator sorafenib is daarom het hoogst haalbare.

#### *Open-label studie-opzet*

De HIMALAYA- en IMbrave150-studie zijn beiden *open-label* studies. De toedieningsvorm van de combinatiebehandelingen verschilt van de orale toedieningsvorm van sorafenib, waardoor patiënten in de sorafenib-arm in het geval van een geblindeerde studie-opzet in de ogen van de registratiehouder onnodig een placebo-infusie moeten ontvangen. Bij een objectieve uitkomstmaat zoals algehele overleving is dit minder problematisch dan bij subjectieve uitkomstmaten zoals een score op een kwaliteit van leven-vragenlijst of ongunstige effecten, waar dit risico op bias kan geven.

#### *Patiëntkarakteristieken*

Voor de NMA<sup>[22]</sup> en naïeve indirecte vergelijkingen door het Zorginstituut zijn gegevens uit de HIMALAYA- en IMbrave150-studie gebruikt. De patiëntpopulaties in de HIMALAYA- en IMbrave150-studie komen niet geheel overeen en verschillen in ieder geval voor drie bekende prognostische factoren:

- Vanwege het risico op bloedingen bij gebruik van bevacizumab werden patiënten uitgesloten van deelname aan de IMbrave150-studie als ze onbehandelde of onvolledig behandelde maag- of slokdarmspataderen hadden.<sup>[12]</sup> In de HIMALAYA-studie konden patiënten met maag- of slokdarmspataderen wel deelnemen.<sup>[17]</sup> Uit onderzoek blijkt dat de 1-, 2-, 3- en 5-jaarsoverleving bij patiënten met HCC die niet-curatieve behandelingen ondergaan lager is wanneer deze patiënten ook slokdarmspataderen hebben in vergelijking met geen slokdarmspataderen: respectievelijk 33,8% vs. 49,3%, 26,6% vs. 35,1%, 20,5% vs. 33,2% en 14,4% vs. 24,3%.<sup>[23]</sup> Op dit punt is de prognose voor patiënten geïnccludeerd in de HIMALAYA-studie ongunstiger.
- In de HIMALAYA- en IMbrave150-studie was bij respectievelijk ~25% en ~40% sprake van microvasculaire invasie (MVI).<sup>[17, 12]</sup> De prognose is slechter wanneer sprake is van MVI.<sup>[24]</sup> Op dit punt is de prognose voor patiënten geïnccludeerd in de IMbrave150-studie ongunstiger.
- In de HIMALAYA-studie was HBV in ~31% van de gevallen de oorzaak van HCC<sup>[17]</sup>, terwijl in de IMbrave150-studie in ~47% van de patiënten HBV de oorzaak van HCC was<sup>[12]</sup>. In gevorderde HCC is de prognose voor patiënten met hepatitis B virus (HBV) als oorzaak van HCC over het algemeen slechter dan voor patiënten met hepatitis C virus (HCV) als oorzaak van HCC.<sup>[25]</sup> Op dit punt is de prognose voor patiënten geïnccludeerd in de IMbrave150-studie ongunstiger.

De studies waren wel gelijk wat betreft ECOG-prestatiestatus en alfa-fetoproteïne (AFP)<sup>[17, 12]</sup>, eveneens prognostische factoren voor de uitkomst overleving bij irresectabel HCC<sup>[16]</sup>.

#### *Algehele overleving*

Op basis van de NMA van Chen *et al.* (2024)<sup>[22]</sup> concluderen we dat de hazard ratio van atezolizumab-bevacizumab vs. durvalumab-tremelimumab mogelijk *niet* klinisch relevant verschilt. Hierover bestaat onzekerheid vanwege verschillen in patiëntkarakteristieken tussen beide studies en aangezien het 95%-betrouwbaarheidsinterval niet uitsluit dat atezolizumab-bevacizumab mogelijk effectiever is dan durvalumab-tremelimumab.

De puntschatter van de hazard ratio en het verschil in mediane OS van durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib voldoen *net niet* aan de PASKWIL-criteria (HR<0,70 en mediane OS>16 weken). Het effect is wel statistisch significant.<sup>[19]</sup> De puntschatters van de hazard ratio en het verschil in mediane OS van atezolizumab vs. sorafenib voldoen *wel* aan de PASKWIL-criteria.<sup>[22]</sup> Wel zien we dat in vergelijking met de sorafenib-arm 4 jaar na start van de behandeling – het moment waarop 21,1% van de patiënten in de durvalumab-tremelimumab-arm nog *at risk* is – ≥10% van de patiënten in de durvalumab-tremelimumab-arm klinisch

relevant langer leeft.<sup>[19]</sup> Daarmee voldoet daratumumab-tremelimumab *wel* aan het zogenoemde staartcriterium van de PASKWIL-criteria. Vanwege de kortere follow-up duur van de IMbrave150-studie hebben we geen inzage in de overleving op de lange termijn ( $\geq 3$  jaar) bij behandeling met atezolizumab-bevacizumab.<sup>[22]</sup> We weten daarom niet of atezolizumab-bevacizumab net als durvalumab-tremelimumab de kans op de langetermijnoverleving bij een kleine groep patiënten klinisch relevant kan verhogen ten opzichte van sorafenib.

De Kaplan-Meier curves van durvalumab-tremelimumab en sorafenib lopen pas vanaf  $\sim 4$  maanden uit elkaar.<sup>[19]</sup> Daarna lijkt de overleving beter met durvalumab-tremelimumab dan met sorafenib. Dat het effect pas later zichtbaar is, is te verklaren doordat durvalumab-tremelimumab een immuuntherapie is die het immuunsysteem activeert om de tumorcellen aan te vallen.<sup>[1, 2]</sup> Dit proces kost tijd, waardoor het effect pas na maanden waarneembaar is. Atezolizumab is net als durvalumab en tremelimumab een zogenoemde *checkpoint inhibitor*.<sup>[26]</sup> Bevacizumab remt de aanmaak van nieuwe bloedvaten, waardoor de bloedtoevoer naar tumoren vermindert en de tumor stopt met groeien of zelfs krimpt. Bevacizumab is sneller effectief dan checkpointinhibitoren. Dit is terug te zien in de Kaplan-Meier curves van atezolizumab-bevacizumab en sorafenib die sneller, namelijk vanaf  $\sim 2$  maanden, uit elkaar beginnen te lopen.<sup>[21]</sup>

#### *Kwaliteit van leven*

Het effect van durvalumab-tremelimumab t.o.v. atezolizumab-bevacizumab op de kwaliteit van leven is zeer onzeker vanwege risico op bias vanwege de *open-label* studie-opzet, verschillen in patiëntpopulaties en studie-opzet tussen de HIMALAYA- en IMbrave150-studie en vanwege onnauwkeurigheid van het effect. De baseline-scores waren echter vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen en verschillende studies. Bovendien geldt voor atezolizumab-bevacizumab en sorafenib in de IMbrave150-studie dat tot 24 behandelcycli geen klinisch relevante veranderingen in de kwaliteit van leven werd gezien.<sup>[15]</sup> Dit suggereert dat er geen belangrijke verschillen zijn in de effecten van durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab op de kwaliteit van leven.

#### *CieBOM-advies, Nederlandse en internationale richtlijnen*

Durvalumab i.c.m. tremelimumab is (nog) niet beoordeeld door de cieBOM. Wel bracht de cieBOM in 2020 een positief advies uit voor atezolizumab i.c.m. met bevacizumab als eerstelijnsbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerde HCC.<sup>[27]</sup> Atezolizumab-bevacizumab heeft inmiddels een plaats als eerste keus eerstelijnsbehandeling in de Nederlandse richtlijn.<sup>[11]</sup> Durvalumab-tremelimumab is (nog) niet in de Nederlandse richtlijn opgenomen. De beroepsgroep gaf aan vergelijkbare effectiviteit te verwachten en ziet met name een plaats voor durvalumab-bevacizumab voor patiënten bij wie atezolizumab-bevacizumab gecontraïndiceerd is, bijvoorbeeld vanwege het risico op bloedingen of cardiovasculaire co-morbiditeit. Zowel de Europese ESMO richtlijn<sup>[28]</sup> als de Amerikaanse ASCO richtlijn<sup>[29]</sup> zien een plaats voor durvalumab-tremelimumab als eerste keus eerstelijnsbehandeling naast atezolizumab-bevacizumab. Volgens de richtlijnen dient de keuze voor een van de twee behandelingen plaats te vinden na overleg tussen behandelaar en patiënt, waarbij atezolizumab-bevacizumab niet gegeven moet worden wanneer er een risico is op bloedingen.<sup>[28, 29]</sup>

#### *Durvalumab monotherapie*

Durvalumab monotherapie is eveneens geregistreerd als eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC.<sup>[1]</sup> Omdat de registratiehouder geen dossier heeft ingediend, is de monotherapie niet beoordeeld door het Zorginstituut en daardoor niet opgenomen in het basispakket. Ook heeft durvalumab monotherapie geen plaats in de Nederlandse behandelrichtlijn.<sup>[11]</sup> De HR inclusief het gehele 95%-betrouwbaarheidsinterval van durvalumab monotherapie vs. sorafenib is niet klinisch relevant en bovendien ook niet statistisch significant (HR=0,86 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,73 – 1,03]). Daarmee lijkt durvalumab monotherapie t.o.v. sorafenib minder effectief dan durvalumab-tremelimumab t.o.v. sorafenib. Dat de toevoeging van tremelimumab een meerwaarde lijkt te hebben is terug te zien in de ESMO- en ASCO-richtlijn die adviseren durvalumab monotherapie enkel te overwegen bij patiënten met contra-indicaties voor combinatie-immunotherapie.<sup>[28, 29]</sup>

### 3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van beide geneesmiddelcombinaties zijn niet geheel vergelijkbaar. Bij beide combinatiebehandelingen zijn uitslag, jeuk, diarree, buikpijn, koorts en hoesten veelvoorkomende ongunstige effecten.<sup>[1, 2, 26, 30]</sup> Daarnaast zijn veelvoorkomende ongunstige effecten van durvalumab i.c.m. tremelimumab hypothyreoïdie, perifeer oedeem, verhoogd aspartaataminotransferase/verhoogd alanineaminotransferase en verhoogd lipase.<sup>[1]</sup> Aanvullende ongunstige effecten die veel voorkomen bij atezolizumab en/of bevacizumab zijn vermoeidheid, asthenie, hypertensie, verminderde eetlust, misselijkheid, overgeven, dyspneu, artralgie, rugpijn, urineweginfectie en hoofdpijn.<sup>[26, 30]</sup>

#### Ernstige ongunstige effecten

*HIMALAYA-studie:* Na een mediane follow-up duur van 33,18 maanden (finale analyse) werd bij 157 van de 388 patiënten (40,5%) een ernstig ongunstig effect gerapporteerd. In de sorafenib-arm kampten 111 van de 374 patiënten (29,7%) met een ernstig ongunstig effect. De mediane follow-up duur in de sorafenib-arm bedroeg 32,23 maanden.<sup>[17]</sup> Het relatieve risico is 1,36 (95%-BI: 1,12–1,66).

Na een mediane follow-up duur van 62,49 maanden werd bij 164 van de 388 patiënten (42,3%) een ernstig ongunstig effect gerapporteerd. In de sorafenib-arm kampten 113 van de 374 patiënten (30,2%) met een ernstig ongunstig effect. De mediane follow-up duur in de sorafenib-arm bedroeg 59,86 maanden.<sup>[19]</sup> Het relatieve risico is 1,40 (95%-BI: 1,15–1,70).

*IMbrave150-studie:* Na een mediane follow-up duur van 15,6 maanden werd bij 160 van de 329 patiënten (49%) een ernstig ongunstig effect gerapporteerd. In de sorafenib-arm kampten 51 van de 156 patiënten (33%) met een ernstig ongunstig effect.<sup>[21]</sup> Het relatieve risico is 1,49 (95%-BI: 1,16–1,91).

*Netwerk meta-analyse:* De uitkomst ernstige ongunstige effecten werd niet geanalyseerd in een NMA.<sup>[22]</sup>

*Naïeve indirecte vergelijking:* Uit bovenstaande data volgt dat het relatieve risico van durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib 1,36 (95%-BI: 1,12–1,66) is. Het relatieve risico van atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib is 1,49 (95%-BI: 1,16–1,91).

**GRADE-conclusie:** Het effect van durvalumab-tremelimumab t.o.v. atezolizumab-bevacizumab op het risico op ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege **risico op bias** [*open-label* studie-opzet], **indirect bewijs** [intransiviteit] en **on nauwkeurigheid**).

#### Stakers als gevolg van ongunstige effecten

*HIMALAYA-studie:* Na een mediane follow-up duur van 33,18 maanden (finale analyse) staakten 53 van de 388 patiënten (13,7%) de behandeling met durvalumab-tremelimumab vanwege een ongunstig effect. In de sorafenib-arm staakten 63 van de 374 patiënten (16,8%) de behandeling vanwege een ongunstig effect. De mediane follow-up duur in de sorafenib-arm bedroeg 32,23 maanden.<sup>[17]</sup> Het relatieve risico is 0,81 (95%-BI: 0,58–1,14).

Het aantal stakers vanwege ongunstige effecten is niet gerapporteerd in de publicatie van Rimassa *et al.* (2025) met een mediane follow-up duur van ~61 maanden.<sup>[19]</sup>

*IMbrave150-studie:* *IMbrave150-studie:* Na een mediane follow-up duur van 15,6 maanden staakten 34 van de 329 patiënten (10,3%) de behandeling vanwege een ongunstig effect (beide componenten). In de sorafenib-arm staakten geen 18 van de 156 patiënten (11,5%) de behandeling vanwege een ernstig ongunstig effect.<sup>[21]</sup> Het relatieve risico is 0,90 (95%-BI: 0,52–1,53).

*Netwerk meta-analyse:* In de netwerk meta-analyse zijn de stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd en niet de stakers vanwege ongunstige effecten. Aangezien in de IMbrave150-studie stakers als gevolg van

interventiegerelateerde ongunstige effecten niet zijn gerapporteerd, werden in de NMA voor atezolizumab-bevacizumab de ongunstige effecten gebruikt, ongeacht of ze gerelateerd waren aan de behandeling.<sup>[22]</sup> Dit maakt de indirecte vergelijking bij voorbaat zeer onzeker. We kiezen er daarom voor zelf een naïeve indirecte vergelijking uit te voeren op de uitkomst stakers vanwege ongunstige effecten.

*Naïeve indirecte vergelijking:* Uit bovenstaande data volgt dat het relatieve risico van durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib 0,81 (95%-BI: 0,58–1,14) is. Het relatieve risico van atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib is 0,90 (95%-BI: 0,52–1,53).

**GRADE-conclusie:** Het effect van durvalumab-tremelimumab t.o.v. atezolizumab-bevacizumab op het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is zeer onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege **risico op bias** [*open-label* studie-opzet], **indirect bewijs** [intransiviteit] en **onnauwkeurigheid**).

### 3.4.1 Overige overwegingen

Durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab zijn beiden immunotherapieën. De bijwerkingen komen deels overeen. Beide middelen gaan gepaard met (ernstige) ongunstige effecten. Hierover zijn waarschuwingen en voorzorgen opgenomen in de SmPCs.<sup>[1, 26]</sup> Ten opzichte van sorafenib lijken deze ongunstige effecten van durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab de kans op staken van de behandeling niet te verhogen (lage kwaliteit van bewijs). Dit suggereert dat de ongunstige effecten van beide immunotherapieën goed te managen zijn. Ten opzichte van sorafenib komen ernstige ongunstige effecten klinisch relevant vaker voor bij gebruik van zowel durvalumab-tremelimumab als atezolizumab-bevacizumab. Het is niet goed te beoordelen of het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten en het risico op ernstige ongunstige effecten klinisch relevant verschilt tussen beide immunotherapieën.

Voor durvalumab-tremelimumab lijkt bij langere follow-up duur (mediaan ~61 maanden t.o.v. ~33 maanden) het risico op ernstige ongunstige effecten niet sterk toe te nemen: 42,3% vs. 40,5%.<sup>[17, 19]</sup> Voor atezolizumab-bevacizumab is tot mediaan 15,6 maanden gecontroleerde data beschikbaar (49%).<sup>[21]</sup>

Bevacizumab is een VEGF-inhibitor. Patiënten die worden behandeld met bevacizumab hebben een verhoogd risico op bloedingen. Bij patiënten met HCC die werden behandeld met atezolizumab-bevacizumab zijn gevallen gemeld van ernstige gastro-intestinale bloedingen, waaronder met dodelijke afloop. Patiënten met HCC moeten daarom voor aanvang van de combinatiebehandeling met atezolizumab en bevacizumab worden gecontroleerd en vervolgens worden behandeld voor slokdarmspataderen.<sup>[26]</sup> In de Nederlandse richtlijn is sorafenib de eerste keus eerstelijnsbehandeling voor patiënten bij wie atezolizumab-bevacizumab gecontraïndiceerd is, bijvoorbeeld vanwege risico op bloedingen of cardiovasculaire comorbiditeit.<sup>[11]</sup> In de internationale richtlijnen wordt expliciet geadviseerd atezolizumab-bevacizumab niet te geven wanneer er een risico is op bloedingen.<sup>[29, 28]</sup>

## 3.5 Ervaring

De ervaring met durvalumab i.c.m. tremelimumab, atezolizumab i.c.m. bevacizumab is weergegeven in **tabel 4**.

**Tabel 4: Ervaring met durvalumab i.c.m. tremelimumab vergeleken met atezolizumab i.c.m. bevacizumab**

	<i>Durvalumab i.c.m. tremelimumab</i>	<i>Atezolizumab i.c.m. bevacizumab</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische</i>	Tremelimumab (2023) Durvalumab (2018) <sup>[1]</sup>	Atezolizumab (2017) <sup>[26]</sup> Atezolizumab i.c.m. bevacizumab (2020) <sup>[26]</sup>

indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	Durvalumab i.c.m. tremelimumab (2023) <sup>[1]</sup>	
voldoende: $\geq 3$ jaar op de markt, en $> 100.000$ voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: $> 10$ jaar op de markt		Bevacizumab (2005)

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van durvalumab, tremelimumab, atezolizumab en bevacizumab is te vinden in de SmPCs<sup>[1, 2, 26, 30]</sup>. Durvalumab i.c.m. tremelimumab is breder toepasbaar dan atezolizumab i.c.m. bevacizumab. Er zijn geen relevante verschillen in interacties.<sup>[1, 26, 30]</sup> Vanwege het risico op ernstige geboortefwijkingen is bevacizumab gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.<sup>[30]</sup> Voor durvalumab, tremelimumab en atezolizumab geldt dit niet.<sup>[1, 2, 26]</sup> Bevacizumab heeft vanwege een ander werkingsmechanisme andere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in vergelijking met durvalumab, tremelimumab en atezolizumab. Onder andere hebben patiënten die worden behandeld met bevacizumab een verhoogd risico op bloedingen. Bij patiënten die een bloeding van graad 3 of 4 krijgen moet bevacizumab definitief worden gestaakt. Ook kan diabetes mellitus tijdens de behandeling met atezolizumab i.c.m. bevacizumab ontstaan. Bloedglucosewaarden moeten daarom voorafgaand aan en regelmatig gedurende de behandeling met atezolizumab i.c.m. bevacizumab worden gecontroleerd.<sup>[26]</sup> Durvalumab, tremelimumab en atezolizumab zijn bij dezelfde patiëntpopulaties in te zetten.<sup>[1, 2, 26]</sup> Voor bevacizumab is aanvullend bekend dat het de vruchtbaarheid van de vrouw kan verstoren. Daarom dienen maatregelen voor het behoud van de vruchtbaarheid te worden besproken met vrouwen die zwanger kunnen worden voordat met de behandeling van bevacizumab wordt gestart.<sup>[30]</sup>

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab is weergegeven in **tabel 5**. Beide combinatiebehandelingen worden intraveneus toegediend. Durvalumab-tremelimumab hoeft minder frequent te worden toegediend dan atezolizumab-bevacizumab.<sup>[1, 2, 26]</sup>

**Tabel 5: Gebruiksgemak van durvalumab-tremelimumab vergeleken met atezolizumab-bevacizumab**

	<i>Durvalumab-tremelimumab</i>	<i>Atezolizumab-bevacizumab</i>
Toedieningswijze	Durvalumab en tremelimumab: Intraveneuze infusie gedurende 1 uur <sup>[1, 2]</sup>	Intraveneuze toediening <sup>[26, 30]</sup>
Toedieningsfrequentie	Durvalumab: 1.500 mg op dag 1 van elke cyclus van 4 weken, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. <sup>[1]</sup> Tremelimumab: 300 mg toegediend als een enkele dosis op dag 1/cyclus 1. <sup>[2]</sup>	Atezolizumab: 840 mg elke 2 weken of 1.200 mg elke 3 weken of 1.680 mg elke 4 weken Bevacizumab: 15 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken. <sup>[26]</sup> Wanneer atezolizumab en bevacizumab op dezelfde dag worden gegeven, dan moet atezolizumab vóór bevacizumab worden toegediend. <sup>[26]</sup>

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### 4.1.1 *Geregistreeerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Durvalumab (Imfinzi®) i.c.m. tremelimumab (Imjudo®) is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC.<sup>[1]</sup>

De registratiehouder claimt een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de eerste keus eerstelijnsbehandeling atezolizumab-bevacizumab en een meerwaarde ten opzichte van de tweede keus eerstelijnsbehandeling sorafenib.

De beroepsgroep ziet met name een plaats voor durvalumab-bevacizumab voor patiënten bij wie atezolizumab-bevacizumab gecontraïndiceerd is, bijvoorbeeld vanwege het risico op bloedingen of cardiovasculaire co-morbiditeit.

Zowel de ESMO richtlijn<sup>[28]</sup> als de ASCO richtlijn<sup>[29]</sup> zien een plaats voor durvalumab-tremelimumab als eerste keus eerstelijnsbehandeling naast atezolizumab-bevacizumab. Volgens de richtlijnen dient de keuze voor een van de twee behandelingen plaats te vinden na overleg tussen behandelaar en patiënt, waarbij atezolizumab-bevacizumab niet gegeven moet worden wanneer er een risico is op bloedingen.<sup>[29, 28]</sup>

Omdat atezolizumab-bevacizumab in de Nederlandse<sup>[11]</sup>, en ook internationale richtlijnen<sup>[29, 28]</sup>, de voorkeur heeft boven sorafenib, toetst het Zorginstituut enkel de gelijke waarde claim van durvalumab-tremelimumab vs. atezolizumab-bevacizumab.

#### 4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab zijn immuuntherapieën. Durvalumab en atezolizumab zijn antilichamen die de interacties van PD-L1 met PD-1/CD80 blokkeren waardoor anti-tumorresponsen en T-celactivatie verhogen.<sup>[1, 26]</sup> Tremelimumab en bevacizumab werken beiden op een andere manier. Zo is tremelimumab een cytotoxisch T-lymfocyten-antigeen-4 (CTLA-4) dat de activering en proliferatie van T-cellen verbetert, wat resulteert in een verhoogde T-celdiversiteit en verbeterde anti-tumoractiviteit.<sup>[2]</sup> Bevacizumab daarentegen bindt aan vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en remt daarmee de binding van VEGF aan zijn receptoren op het oppervlak van endotheelcellen. Door neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren en daarmee de tumorgroei.<sup>[30]</sup>

Immunotherapieën zoals durvalumab, atezolizumab en tremelimumab activeren het eigen afweersysteem.<sup>[1, 2, 26]</sup> Dit proces kost tijd, waardoor effectiviteit van de behandeling vertraagd op gang komt.

#### 4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

We concluderen op basis van een gepubliceerde NMA dat er mogelijk geen klinisch relevant verschil is in de kans op sterfte tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab. Alhoewel voor atezolizumab-bevacizumab de hazard ratio en het verschil in mediane OS ten opzichte van sorafenib klinisch relevant lijkt, geldt dit niet voor durvalumab-tremelimumab. Daarentegen is voor durvalumab-tremelimumab op 3, 4 en 5 jaar na start van de behandeling aangetoond dat er mogelijk een klinisch relevant overlevingsvoordeel is van  $\geq 10\%$  ten opzichte van sorafenib. Voor atezolizumab-bevacizumab is dit vanwege de kortere follow-up duur van de studie onbekend.

Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van durvalumab-tremelimumab t.o.v. atezolizumab-bevacizumab op de kwaliteit van leven, het risico op ernstige

ongunstige effecten en het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten. De indirecte vergelijking is zeer onzeker vanwege de *open-label* studie-opzet van de geïncorporeerde studies en vanwege verschillen in onder andere baselijnkenmerken en studie-opzet. Wel zien we dat ten opzichte van sorafenib zowel durvalumab-tremelimumab als atezolizumab-bevacizumab vergelijkbare effecten laten zien op de verschillende uitkomsten:

- Mogelijk geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven;
- Mogelijk een verhoogd risico op ernstige ongunstige effecten;
- Mogelijk geen klinisch relevant verschil in risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten.

#### 4.1.4 *Passend onderzoek argumenten*

Op het moment dat de HIMALAYA- en IMbrave150-studies werden ontworpen, waren durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab nog niet geregistreerd voor gevorderd, irresectabel HCC. Zowel durvalumab-tremelimumab als atezolizumab-bevacizumab zijn in de registratiestudies daarom vergeleken met sorafenib. Alhoewel voor deze beoordeling een directe vergelijking tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab wenselijk is, was dit gelet op de situatie niet mogelijk. Vanwege verschillen in toedieningsweg tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab enerzijds en sorafenib anderzijds, is blinderen lastig. Een ongeblindeerde, indirecte vergelijking met de gemeenschappelijke comparator sorafenib is daarom het hoogst haalbare.

#### 4.1.5 *Medische argumenten*

Gevorderd en/of irresectabel HCC is een ernstige ziekte. De 5-jaarsoverleving bij HCC vanaf diagnose bedraagt 25%. Bij stadium 4 HCC (gemetastaseerd) is de 5-jaarsoverleving 2%.<sup>[8]</sup>

Atezolizumab-bevacizumab is de huidige eerste keus eerstelijnsbehandeling.<sup>[11]</sup> Ten opzichte van de tweede keus eerstelijnsbehandeling sorafenib verlengt atezolizumab-bevacizumab mogelijk de algehele overleving. Atezolizumab-bevacizumab geeft ten opzichte van sorafenib een hoger risico op bloedingen, inclusief fatale bloeding.<sup>[26]</sup> Aanvullende behandelopties zijn nodig, zodat ook patiënten met een hoger risico op bloedingen toegang krijgen tot een beter alternatief dan sorafenib.

#### 4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Gevorderd en/of irresectabel HCC is een ernstige ziekte met een 5-jaars overleving onder de 20%. Durvalumab-tremelimumab is de tweede immuno-combinatietherapie die is toegelaten tot de Europese markt voor de behandeling van deze aandoening. Alhoewel een direct vergelijkende studie met durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab wenselijk is, is een indirecte vergelijking met de gemeenschappelijke comparator sorafenib gelet op de timing van de registratiestudies van beide combinatiebehandelingen het hoogst haalbare. Op basis van een NMA concluderen we dat er mogelijk geen klinisch relevant verschil is in de kans op sterfte tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab. Alhoewel voor atezolizumab-bevacizumab de hazard ratio en het verschil in mediane OS ten opzichte van sorafenib gunstiger – maar niet klinisch relevant gunstiger – lijkt, is voor durvalumab-tremelimumab op 3, 4 en 5 jaar na start van de behandeling een overlevingsvoordeel van  $\geq 10\%$  ten opzichte van sorafenib aangetoond. Dit betekent dat een deel van de patiënten vanwege durvalumab-tremelimumab klinisch relevant langer leeft. Voor atezolizumab-bevacizumab is dit vanwege de kortere follow-up duur van de studie onbekend. Er is op basis van indirecte naïeve vergelijkingen onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van durvalumab-tremelimumab t.o.v. atezolizumab-bevacizumab op de kwaliteit van leven, het risico op ernstige ongunstige effecten en het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten. Wel zien we dat durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab ten opzichte van sorafenib vergelijkbare effecten laten zien op deze uitkomsten. Het is daarom aan de behandelaar en patiënt om te bepalen welke behandeling het meest geschikt is. Aangezien atezolizumab-bevacizumab vanwege het risico op bloedingen niet bij iedereen toepasbaar is, is er behoefte aan aanvullende behandelopties, zodat ook patiënten met een hoger risico op bloedingen en cardiovasculaire co-morbiditeit toegang krijgen tot een beter alternatief dan sorafenib. Dit sluit aan bij de internationale ESMO- en ASCO-richtlijn waarin durvalumab-tremelimumab een eerste

keus eerstelijnsbehandeling is naast atezolizumab-bevacizumab, waarbij expliciet wordt vermeld dat atezolizumab-bevacizumab niet gegeven moet worden wanneer er een risico is op bloedingen.

## 4.2 Eindconclusie

Durvalumab i.c.m. tremelimumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat de geneesmiddelcombinatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van atezolizumab i.c.m. bevacizumab.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Zie voor de adviezen van de commissie BOM [nvmo.org](https://www.nvmo.org) onder durvalumab.

### 5.2 Nieuw advies

Durvalumab i.c.m. tremelimumab kan worden toegepast als eerstelijnsbehandeling bij volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom, bv. als bij een verhoogde bloedingskans atezolizumab i.c.m. bevacizumab niet kan worden gegeven. Voor durvalumab i.c.m. tremelimumab is voor een deel van de patiënten op de lange termijn een klinisch relevante overlevingswinst ten opzichte van sorafenib aangetoond.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2026 met de volgende zoektermen:

("durvalumab" OR "Imfinzi") AND ("tremelimumab" OR "Imjudo") AND ("atezolizumab") AND ("bevacizumab") AND ("hepatocellular carcinoma" OR "HCC")

Filters: *Clinical trial, meta-analysis, network meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review, humans, English*

Deze search leverde 81 hits op. Daarnaast werden 4 NMA's toegevoegd die niet via de search van het Zorginstituut omhoogkwamen, maar wel via de search van de registratiehouder. Uiteindelijk voldeden 13 publicaties van netwerk meta-analyses (NMA's) aan de inclusiecriteria. De gepubliceerde NMA's includeren allen de HIMALAYA-studie en de IMbrave150-studie. Dit zijn fase 3, multicenter, open-label, gerandomiseerde klinische onderzoeken bij patiënten met irresectabel HCC die geen eerdere systemische behandeling hebben ontvangen. Daar waar in de HIMALAYA-studie de effectiviteit en veiligheid van durvalumab i.c.m. tremelimumab vs. sorafenib werd onderzocht, werd in de IMbrave150-studie de effectiviteit en veiligheid van atezolizumab i.c.m. bevacizumab vs. sorafenib onderzocht. We zijn daarom nagegaan welke NMA het best aansluit bij de PICO. Er bleek slechts één NMA die 2 van de 4 cruciale uitkomsten rapporteerde die cruciaal zijn voor deze farmacotherapeutische beoordeling.

- Chen *et al.* (2024)<sup>[22]</sup>

Geen van de NMA's rapporteerde over de cruciale uitkomsten kwaliteit van leven en ernstige ongunstige effecten. Daarom is ook gezocht naar publicaties van de HIMALAYA- en IMbrave150-studie om zelf een indirecte vergelijking uit te voeren op deze uitkomsten. Daarbij is gezocht op de volgende zoektermen:

((("durvalumab" OR "Imfinzi") AND ("tremelimumab" OR "Imjudo"))) OR ((("atezolizumab") AND ("bevacizumab"))) AND ("hepatocellular carcinoma" OR "HCC")

Filters: *Clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, humans, English*

Deze search leverde 63 hits op. Daarvan voldeden 7 publicaties aan de inclusiecriteria; 4 publicaties rapporteerden over de HIMALAYA-studie en 3 publicaties publiceerden over de IMbrave150-studie.

Publicaties van de HIMALAYA-studie

- Abou-Alfa *et al.* (2022)<sup>[17]</sup>
- Sangro *et al.* (2024a)<sup>[18]</sup>
- Sangro *et al.* (2024b)<sup>[20]</sup>
- Rimassa *et al.* (2025)<sup>[19]</sup>

Publicaties van de IMbrave150-studie

- Finn *et al.* (2020)<sup>[12]</sup>
- Galle *et al.* (2021)<sup>[15]</sup>
- Cheng *et al.* (2022)<sup>[21]</sup>

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Chen <i>et al.</i> (2024) <sup>[22]</sup>	Netwerk meta-analyse van nieuwe, eerstelijns systemische therapieën bij irresectabel HCC	N=8.275	Patiënten met niet eerder behandeld, irresectabel HCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atezolizumab + bevacizumab (n=336) Bron: IMbrave150-studie</li> <li>- Cabozantinib</li> <li>- Cabozantinib + atezolizumab</li> <li>- Camrelizumab + apatinib</li> <li>- Donafenib</li> <li>- Durvalumab</li> <li>- Durvalumab + tremelimumab (n=393) Bron: HIMALAYA-studie</li> <li>- Lenvatinib</li> <li>- Nivolumab</li> <li>- Pembrolizumab + lenvatinib</li> <li>- Placebo</li> <li>- Sintilimab + bevacizumab</li> <li>- Sorafenib</li> <li>- Tislelizumab</li> </ul>	<p>Primair: <b>OS</b> en <b>PFS</b></p> <p>Secundair: ORR, interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger en <b>stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten</b></p>	<i>Open-label</i> studieopzet
HIMALAYA-studie <sup>[17, 19, 18, 20]</sup>	<p>Multicenter, <i>open-label</i>, fase 3 RCT</p> <p>Stratificatiefactoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrovasculaire invasie (ja of nee)</li> <li>- Etiologie van leverziekte (hepatitis B of C of ander/niet-viraal)</li> <li>- ECOG-PS (0 of 1)</li> </ul> <p>ITT</p>	N=1.171	Patiënten ≥18 jaar met histologisch bevestigd HCC, die niet eerder behandeld zijn met systemische therapie en niet in aanmerking komen voor locoregionale therapie. BCLC-stadium B of C, Child-Pugh score A, ECOG-PF 0 of 1 en ten minste 1 meetbare laesie volgens RECIST v1.1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eenmalig 300 mg tremelimumab + 1.500 mg durvalumab elke 4 weken (n=393)</li> <li>- 1.500 mg durvalumab elke 4 weken (n=389)</li> <li>- 75 mg tremelimumab elke 4 weken voor 4 doses + 1.500 mg durvalumab elke 4 weken*</li> <li>- 400 mg sorafenib tweemaal daags (n=389)</li> </ul>	<p>Primair: <b>OS</b> (tijd van randomisatie tot dood ongeacht oorzaak)</p> <p>Secundair: o.a. <b>tijd tot verslechtering van de kwaliteit van leven</b> (≥10 punten vermindering t.o.v. baseline op de EORTC QLQ-30 vragenlijst), <b>veiligheid</b></p>	<i>Open-label</i> studieopzet

	Mediane follow-up duur finale analyse: ~33 maanden					
IMbrave150-studie <sup>[21, 12, 15]</sup>	<p>Multicenter, <i>open-label</i>, fase 3 RCT.</p> <p>Stratificatiefactoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geografische regio (Azië, exclusief Japan vs. de rest van de wereld)</li> <li>- Macrovasculaire invasie of extrahepatische spreiding van de ziekte (aanwezig vs. afwezig)</li> <li>- Baseline alfa-fetoproteïne waarde (&lt;400 vs. ≥400 ng/ml)</li> <li>- ECOG prestatiestatus (0 vs. 1)</li> </ul> <p>ITT</p> <p>Mediane follow-up duur: 15,6 maanden</p>	N=501	<p>Patiënten ≥18 jaar met lokaal gevorderd of irresectabel HCC (of beiden) die niet eerder zijn behandeld met systemische therapie voor leverkanker met histologisch of cytologisch bevestigd HCC of klinische kenmerken volgens de <i>American Association for the Study of Liver Diseases criteria for patients with cirrhosis</i>. Met meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 dat niet te behandelen is met curatieve of locoregionale therapieën of waarna progressie optrad. ECOG-PF 0 of 1, Child-Pugh A en adequate hematologische en orgaan functie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intraveneus atezolizumab (1.200 mg) + bevacizumab (15 mg/kg lichaamsgewicht) elke 3 weken (n=336)</li> <li>- Oraal 400 mg sorafenib tweemaal daags (n=165)</li> </ul>	<p>Co-primair: <b>OS</b> (tijd van randomisatie tot dood ongeacht oorzaak) en PFS (tijd van randomisatie tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 bepaald door een onafhankelijke onderzoeksfaciliteit of dood ongeacht oorzaak)</p> <p>Secundair: o.a. <b>tijd tot verslechtering van de kwaliteit van leven</b> (≥10 punten vermindering t.o.v. baseline op de EORTC QLQ-30 vragenlijst gedurende twee opeenvolgende metingen of ≥10 punten vermindering t.o.v. baseline gedurende een meting gevolgd door dood binnen 3 weken), <b>veiligheid</b></p>	<i>Open-label</i> studieopzet

\* Initieel werden patiënten gerandomiseerd naar 4 verschillende groepen. Toen de HIMALAYA-studie startte, bleek uit de ondersteunende Fase 2 studie dat de gunstige effecten van 75 mg tremelimumab + 1.500 mg durvalumab niet relevant verschilden van de gunstige effecten van 1.500 mg durvalumab monotherapie. Dit leidde ertoe dat het protocol werd aangepast. De inclusie voor de 75 mg tremelimumab + 1.500 mg durvalumab-arm werd gesloten en patiënten werden over 3 behandelarmen verdeeld.

# Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Fulgenzi <i>et al.</i> (2022) <sup>[31]</sup>	Enkel de uitkomst OS wordt indirect vergeleken met atezolizumab i.c.m. bevacizumab. Voor de uitkomst ongunstige effecten leidend tot permanent staken van de behandeling is placebo de referentiebehandeling, en niet atezolizumab i.c.m. bevacizumab.
Fong <i>et al.</i> (2022) <sup>[32]</sup>	Enkel de uitkomst OS wordt indirect vergeleken met o.a. atezolizumab i.c.m. bevacizumab. Bovendien wordt atezolizumab i.c.m. bevacizumab in deze NMA gecombineerd met sitinlimab i.c.m. bevacizumab.
Vogel <i>et al.</i> (2023) <sup>[33]</sup>	Enkel de uitkomst OS wordt indirect vergeleken met atezolizumab i.c.m. bevacizumab.
Celsa <i>et al.</i> (2023) <sup>[34]</sup>	Niet de HR van de indirecte vergelijking is berekend voor de uitkomst OS, maar het verschil in OS op 30 maanden t.o.v. atezolizumab i.c.m. bevacizumab.
Ciliberto <i>et al.</i> (2023) <sup>[35]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geïnccludeerd: OS.
Liu <i>et al.</i> (2023) <sup>[36]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geanalyseerd en gerapporteerd: OS.
Wu <i>et al.</i> (2023) <sup>[37]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geanalyseerd en gerapporteerd: OS.
Peng <i>et al.</i> (2024) <sup>[38]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geanalyseerd en gerapporteerd: OS.
Wang <i>et al.</i> (2024) <sup>[39]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geanalyseerd en gerapporteerd: OS.
Li <i>et al.</i> (2024) <sup>[40]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geanalyseerd en gerapporteerd: OS.
Kim <i>et al.</i> (2025) <sup>[41]</sup>	Sorafenib en niet atezolizumab i.c.m. bevacizumab is het referentiemiddel.
Li <i>et al.</i> (2026) <sup>[42]</sup>	Eén van de 4 cruciale uitkomsten zijn geanalyseerd en gerapporteerd: OS.

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA <sup>[1]</sup>	2023	Samenvatting van de productkenmerken durvalumab (Imfinzi®)
EMA <sup>[2]</sup>	2023	Samenvatting van de productkenmerken tremelimumab (Imjudo®)
EMA <sup>[26]</sup>	2022	Samenvatting van de productkenmerken atezolizumab (Tecentriq®)
EMA <sup>[30]</sup>	2014	Samenvatting van de productkenmerken bevacizumab (Avastin®)
EMA <sup>[16]</sup>	2023	European Public Assessment Report (EPAR) durvalumab (Imfinzi®)
FMS <sup>[11]</sup>	2024	Richtlijn Hepatocellulair carcinoom
ASCO <sup>[29]</sup>	2024	<i>Guideline on systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma</i>
ESMO <sup>[28]</sup>	2025	<i>Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>

# Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	HIMALAYA-studie <sup>[17]</sup>			IMbrave150-studie <sup>[12]</sup>	
	Durvalumab-tremelimumab n=393	Durvalumab n=389	Sorafenib n=389	Atezolizumab-bevacizumab n=336	Sorafenib n=165
Leeftijd (jaar)					
- Mediaan (range)	65,0 (22-86)	64,0 (20-86)	64.0 (18-88)		
- Mediaan ( <i>interquartile range</i> )				64 (56-71)	66 (59-71)
Geslacht man (n (%))	327 (83,2)	232 (83,0)	337 (86,6)	277 (82)	137 (83)
Regio (n (%))					
- Azië (exclusief Japan)	156 (39,7)	167 (42,9)	156 (40,1)	133 (40)	68 (41)
- Rest van de wereld (inclusief Japan)	237 (60,3)	222 (57,1)	233 (59,9)	203 (60)	97 (59)
ECOG-PS (n (%))					
- 0	244 (62,1)	237 (60,9)	241 (62,0)	209 (62)	103 (62)
- 1	148 (37,7)	150 (38,6)	147 (37,8)	127 (38)	62 (38)
- 2	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)	0	0
Child-Pugh klasse/score (n (%))					
- A/5	295 (75,1)	284 (73,0)	277 (71,2)	239/333 (72)	121/165 (73)
- A/6	92 (23,4)	96 (24,7)	102 (26,2)	94/333 (28)	44/165 (27)
- B/7	4 (1,0)	8 (2,1)	10 (2,6)		
- Anders	2 (0,5)	1 (0,3)	0		
BCLC stadium (n (%))					
- A				8 (2)	6 (4)
- B	77 (19,6)	80 (20,6)	66 (17,0)	52 (15)	26 (16)
- C	316 (80,4)	309 (79,4)	323 (83,0)	276 (82)	133 (81)
Etiologie (n (%))					
- HBV	122 (31,0)	119 (30,6)	119 (30,6)	164 (49)	76 (46)
- HCV	110 (28,0)	107 (27,5)	104 (26,7)	72 (21)	36 (22)
- Nonviraal	161 (41,0)	163 (41,9)	166 (42,7)	100 (30)	53 (32)

Macrovasculaire invasie (n (%))	103 (26,2)	94 (24,2)	100 (25,7)	129 (38)	71 (43)
Extrahepatische spreading (n (%))	209 (53,2)	212 (54,5)	203 (52,2)	212 (63)	93 (56)
AFP $\geq$ 400 ng/ml (n (%))	145 (36,9)	137 (53,2)	124 (31,9)	126 (38)	61 (37)
Varices (n (%))					
- Aanwezig bij baseline				88 (26)	43 (26)
- Behandeld op baseline				36 (11)	23 (14)
PD-L1 status (n (%))					
- Positief	148 (37,7)	154 (39,6)	148 (38,0)		
- Negatief	189 (48,1)	190 (48,8)	181 (46,5)		
- Missende data	52 (13,2)	42 (10,8)	45 (11,6)		
Eerdere ziekte-gerelateerde radiotherapie (n (%))	48 (12,2)	32 (8,2)	37 (9,5)		
Eerdere lokale behandeling voor HCC (n (%))				161 (48)	85 (52)

# Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Uitkomsten

- Kwaliteit van leven
- Ernstige ongunstige effecten
- Stakers vanwege ongunstige effecten

Uitkomst

- Algehele overleving

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abou-Alfa (2022)	+	+	-	-	+	+	+
Finn (2020)	+	+	-	-	+	+	+

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abou-Alfa (2022)	+	+	+	+	+	+	+
Finn (2020)	+	+	+	+	+	+	+

Bij subjectieve uitkomstmaten is er risico op bias vanwege de *open-label* studie-opzet.

# Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking durvalumab i.c.m. tremelimumab versus atezolizumab i.c.m. bevacizumab bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC): GRADE evidence profiel.

## Algehele overleving

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Algehele overleving (follow-up: mediaan ~61 maanden; vastgesteld met: algehele overleving) (klinische relevantiegrens: HR 0,70, mediane OS absoluut verschil >16 weken óf toename OS-winst ≥10% vanaf jaar 3 op het moment dat >20% van de patiënten in de interventie-arm nog at risk is)							Durvalumab-tremelimumab (n=393)	Sorafenib (n=389)	Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib			
1	gerandomiseerde trial HIMALAYA-studie <sup>(9)</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	Mediane OS 16,43 maanden (95%-BI: 14,2–19,6)	Mediane OS 13,77 maanden (95%-BI: 12,3–16,1)	Hazard ratio 0,76 (95%-BI: 0,65–0,93)	ΔMediane OS 2,66 maanden	⊕⊕⊕○ Redelijk <sup>a,b</sup>	CRUCIAAL
1	gerandomiseerde trial HIMALAYA-studie <sup>(9)</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	4-jaars OS 25,2% (95%-BI: niet gerapporteerd)  patiënten at risk 83/393 (21,1%)	4-jaars OS 15,1% (95%-BI: niet gerapporteerd)  patiënten at risk 45/389 (11,6%)		Δ4-jaars OS 10,1%	⊕⊕⊕○ Redelijk <sup>a,b</sup>	CRUCIAAL
Algehele overleving (follow-up: mediaan 15,6 maanden; vastgesteld met: algehele overleving) (klinische relevantiegrens: HR 0,70, mediane OS absoluut verschil >16 weken óf toename OS-winst ≥10% vanaf jaar 3 op het moment dat >20% van de patiënten in de interventie-arm nog at risk is)							Atezolizumab-bevacizumab (n=336)	Sorafenib (n=165)	Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib			
1	gerandomiseerde trial IMbrave150-studie <sup>(11)</sup>	niet ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	Mediane OS 19,6 maanden (95%-BI: 17,0–23,7)	Mediane OS 13,4 maanden (95%-BI: 11,4–16,9)	Hazard ratio 0,66 (95%-BI: 0,52–0,85)	ΔMediane OS 5,8 maanden	⊕⊕⊕○ Redelijk <sup>a,c</sup>	CRUCIAAL
1	gerandomiseerde trial IMbrave150-studie <sup>(11)</sup>	-	-	-	-	-	Vanwege een te korte follow-up duur is de 3-, 4- en 5-jaarsoverleving niet gerapporteerd. Daardoor is het niet mogelijk om atezolizumab-bevacizumab en sorafenib op deze uitkomstmaat met elkaar te vergelijken.				Niet te beoordelen	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Algehele overleving (follow up: HIMALAYA: ~33 maanden en IMbrave150: 15,6 maanden; vastgesteld met: algehele overleving) (klinische relevantiegrens: HR 0,70, mediane OS absoluut verschil >16 weken óf toename OS-winst ≥10% vanaf jaar 3 op het moment dat >20% van de patiënten in de interventie-arm nog <i>at risk</i> is)							Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib (n=393)	Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib (n=336)	Durvalumab-tremelimumab vs. atezolizumab-bevacizumab			
1	netwerk meta-analyse  Het betreft een NMA <sup>(2)</sup> op basis van o.a. de HIMALAYA- <sup>(17)</sup> en IMbrave150-studie <sup>(21)</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	n.v.t.	ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	<b>Hazard ratio</b> 0,78 (95%-BI: 0,65–0,93)*	<b>Hazard ratio</b> 0,66 (95%-BI: 0,52–0,85)	<b>Hazard ratio</b> 0,85 (95%-BI: 0,63–1,14)	-	⊕⊕○○ Laag <sup>d,e,f</sup>	CRUCIAAL
1	Naïeve indirecte vergelijking met gerandomiseerde trials  HIMALAYA- <sup>(17)</sup> en IMbrave150-studie <sup>(21)</sup>	-	-	-	-	-	In de IMbrave150-studie is vanwege een te korte follow-up duur de 3-, 4- en 5-jaarsoverleving niet gerapporteerd. Daardoor is het niet mogelijk om durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab op deze uitkomstmaat indirect met elkaar te vergelijken.			Niet te beoordelen	CRUCIAAL	

BI: Betrouwbaarheidsinterval; OS: Overall survival, algehele overleving.

\* In de NMA is de hazard ratio van de eerste publicatie van de HIMALAYA-studie gebruikt.

### Explanations

- Het betreft een open-label studie. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen. Omdat sterfte een hard eindpunt is en de meeste mensen vanwege nog niet bereiken van het eindpunt sterfte gecensoreerd worden, waarden we niet af voor risico op bias.
- De puntschatter van de hazard ratio en de mediane overleving suggereren dat er geen klinisch relevant verschil is tussen durvalumab-tremelimumab en sorafenib. Omdat de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio lager is dan de klinische relevantiegrens van 0,70, valt niet uit te sluiten dat durvalumab-tremelimumab klinisch relevant effectiever is dan sorafenib. Bovendien lijkt durvalumab-tremelimumab voor een selecte groep patiënten de overleving op de lange termijn te verhogen.
- De puntschatter van de hazard ratio en de mediane overleving suggereren dat er een klinisch relevant verschil is tussen atezolizumab-bevacizumab en sorafenib. Omdat de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio hoger is dan de klinische relevantiegrens van 0,70, valt niet uit te sluiten dat atezolizumab-bevacizumab niet klinisch relevant effectiever is dan sorafenib.
- De studies geïncleudeerd in de NMA voor deze vergelijking betreffen open-label studies. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen. Omdat sterfte een hard eindpunt is en de meeste mensen vanwege nog niet bereiken van het eindpunt sterfte gecensoreerd worden, waarden we niet af voor risico op bias.
- Er is sprake van intransitiviteit: 1) Patiënten met onbehandelde of onvolledige behandelde maag- of slokdarmspataderen werden uitgesloten van deelname in de IMbrave150-studie. In de HIMALAYA-studie konden patiënten met maag- of slokdarmspataderen wel deelnemen; 2) In de HIMALAYA en IMbrave150-studie was bij respectievelijk ~25% en ~40% van de patiënten sprake van microvasculaire invasie; 3) In de HIMALAYA-studie was hepatitis B virus in ~31% van de gevallen de oorzaak van HCC, terwijl in de IMbrave150-studie in ~47% van de patiënten hepatitis C virus de oorzaak van HCC was; 4) De follow-up duur in de HIMALAYA-studie is ~17 maanden langer.
- De puntschatter van de hazard ratio van de indirecte vergelijking suggereert dat er geen klinisch relevant verschil is tussen durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab. Omdat de ondergrens het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de hazard ratio lager is dan de klinische relevantiegrens van 0,70, valt niet uit te sluiten dat atezolizumab-bevacizumab klinisch relevant effectiever is dan durvalumab-tremelimumab.
- De puntschatter van de overlevingswinst voldoet aan de klinische relevantiegrens van ≥10%. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van dit verschil is onbekend, maar het is zeer waarschijnlijk dat 10 hierbinnen valt.

## Kwaliteit van leven

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: EORTC QLQ-C30 GHS/ QoL) (klinische relevantiegrens: ≥10 punten)</b>							<b>Durvalumab-tremelimumab (n~314 (80,0% met baselinemeting))</b>	<b>Sorafenib (n~341 (87,8% met baselinemeting))</b>	<b>Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib</b>			
1	gerandomiseerde trial HIMALAYA-studie <sup>(20)</sup>	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	-7,0 punten (95%-BI: >-10-?) <sup>*</sup>	-6,08 punten (95%-BI: >-10-?)	-	-0,92 punten* (95%-BI: niet te bepalen)	⊕⊕○○ Laag <sup>a</sup>	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow up: 12 weken [dag 1 van behandelcyclus 5]; vastgesteld met: EORTC QLQ-C30) (klinische relevantiegrens: ≥10 punten)</b>							<b>Atezolizumab-bevacizumab (n=253)</b>	<b>Sorafenib (n=70)</b>	<b>Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib</b>			
1	gerandomiseerde trial IMbrave150-studie <sup>(15)</sup>	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	-3,29 punten (SD: 17,56) (95%-BI: niet gerapporteerd**)	-5,83 punten (SD: 20,63) (95%-BI: niet gerapporteerd)**	-	2,54 punten (95%-BI: -2,76 – 7,84***)	⊕⊕○○ Laag <sup>a</sup>	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow up: HIMALAYA: 24 weken en IMbrave150: 12 weken; vastgesteld met: EORTC QLQ-C30) (klinische relevantiegrens: ≥10 punten)</b>							<b>Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib (n~314 (80,0% met baselinemeting))</b>	<b>Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib (n=253)</b>	<b>Durvalumab-tremelimumab vs. atezolizumab-bevacizumab</b>			
2	naïeve indirecte vergelijking met gerandomiseerde trials HIMALAYA- <sup>(20)</sup> en IMbrave150-studie <sup>(15)</sup>	ernstig <sup>b</sup>	n.v.t.	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	-0,92 punten (95%-BI: niet te bepalen)	2,54 punten (95%-BI: niet te bepalen)	-	-3,46 (95%-BI: niet te bepalen)	⊕○○○ Zeer laag <sup>b,c</sup>	CRUCIAAL

\* Afgelezen uit figuur 4A uit Sangro *et al.* (2024)<sup>(20)</sup>

\*\* Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is berekend aan de hand van de gemiddelde verandering, de bijbehorende standaarddeviatie en het aantal patiënten dat op dat moment de vragenlijst had ingevuld.

\*\*\* Berekend op basis van groepsgroottes en (berekende) standaarddeviaties.

CI: Confidence interval; SD: Standard deviation

## Explanations

- Het betreft een open-label studie. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen. De vragenlijst is door het merendeel van de patiënten niet ingevuld.
- Beide studies geïnccludeerd voor de indirecte vergelijking betreffen open-label studies. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen.
- Er is sprake van intransitiviteit: 1) Patiënten met onbehandelde of onvolledige behandelde maag- of slokdarmspataderen werden uitgesloten van deelname in de IMbrave150-studie. In de HIMALAYA-studie konden patiënten met maag- of slokdarmspataderen wel deelnemen; 2) In de HIMALAYA en IMbrave150-studie was bij respectievelijk ~25% en ~40% van de patiënten sprake van microvasculaire invasie; 3) In de HIMALAYA-studie was hepatitis B virus in ~31% van de gevallen de oorzaak van HCC, terwijl in de IMbrave150-studie in ~47% van de patiënten hepatitis C virus de oorzaak van HCC was; 4) De verandering in kwaliteit van leven is in beide studies niet op hetzelfde moment gemeten: HIMALAYA: 24 weken; IMbrave150: 15 weken.
- De exacte getallen van het 95%-betrouwbaarheidsinterval zijn niet gerapporteerd, maar wel af te lezen uit het figuur. Daaruit blijkt dat het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil ten opzichte van baseline in zowel de durvalumab-tremelimumab-arm als de sorafenib-arm tussen de klinische relevantiegrenzen van -10 en 10 punten op de vragenlijst ligt. Omdat een 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil tussen beide behandelarmen ontbreekt, is de onnauwkeurigheid van het verschil niet te beoordelen. We waarderen daarom één keer af voor onnauwkeurigheid.
- Op basis van de standaarddeviatie en het aantal patiënten dat de vragenlijst heeft ingevuld verwachten we niet dat het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil de klinische relevantiegrenzen -10 en 10 bevatten. Omdat een 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil tussen beide behandelarmen niet is gerapporteerd, is de onnauwkeurigheid van het verschil niet te beoordelen. We waarderen daarom één keer af voor onnauwkeurigheid.
- Durvalumab-tremelimumab en atezolizumab-bevacizumab laten beiden ten opzichte van sorafenib mogelijk geen klinisch relevante verandering in kwaliteit van leven zien. Omdat een 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil tussen beide behandelarmen ontbreekt, is de onnauwkeurigheid van het verschil niet te beoordelen. We waarderen daarom één keer af voor onnauwkeurigheid.

## Ernstige ongunstige effecten

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 33 maanden) (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)							Durvalumab-tremelimumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib			
1	gerandomiseerde trials HIMALAYA-studie <sup>[7]</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	157/388 (40.5%)	111/374 (29.7%)	RR 1.36 (95%-BI: 1.12–1.66)	107 meer per 1.000 (van 36 meer tot 196 meer)	⊕⊕○○ Laag <sup>a,b</sup>	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 15.6 maanden) (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)							Atezolizumab-bevacizumab (n=329)	Sorafenib (n=156)	Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib			
1	gerandomiseerde trials IMbrave150-studie <sup>[21]</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	160/329 (48.6%)	51/156 (32.7%)	RR 1.49 (95%-BI: 1.16–1.91)	160 meer per 1.000 (van 52 meer tot 298 meer)	⊕⊕○○ Laag <sup>a,c</sup>	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten (follow up: HIMALAYA: ~33 maanden en IMbrave150: 15,6 maanden) (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)							Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib	Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib	Durvalumab-tremelimumab vs. atezolizumab-bevacizumab			
1	Naïve indirecte vergelijking met gerandomiseerde trials HIMALAYA- <sup>[7]</sup> en IMbrave150-studie <sup>[21]</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	157/388 (40.5%) vs. 111/374 (29.7%) RR 1.36 (95%-BI: 1.12–1.66)	160/329 (48.6%) vs. 51/156 (32.7%) RR 1.49 (95%-BI: 1.16–1.91)	-	-	⊕○○○ Zeer laag <sup>d,e,f</sup>	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

- Het betreft een open-label studie. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen.
- De puntschatter suggereert dat het risico op ernstige ongunstige effecten klinisch relevant groter is in de durvalumab-tremelimumab-arm. Aangezien de klinische relevantiegrens van 1,25 binnen het 95%-betrouwbaarheidsinterval ligt, valt niet uit te sluiten dat er geen klinisch relevant verschil bestaat in het risico op ernstige ongunstige effecten tussen durvalumab-tremelimumab en sorafenib.
- De puntschatter suggereert dat het risico op ernstige ongunstig effecten klinisch relevant groter is in de atezolizumab-bevacizumab-arm. Aangezien de klinische relevantiegrens van 1,25 binnen het 95%-betrouwbaarheidsinterval ligt, valt niet uit te sluiten dat er geen klinisch relevant verschil bestaat in het risico op ernstige ongunstige effecten tussen atezolizumab-bevacizumab en sorafenib.
- Beide studies geïnccludeerd voor de indirecte vergelijking betreffen open-label studies. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen.
- Er is sprake van intransitiviteit: 1) Patiënten met onbehandelde of onvolledige behandelde maag- of slokdarmspataderen werden uitgesloten van deelname in de IMbrave150-studie. In de HIMALAYA-studie konden patiënten met maag- of slokdarmspataderen wel deelnemen; 2) In de HIMALAYA en IMbrave150-studie was bij respectievelijk ~25% en ~40% van de patiënten sprake van microvasculaire invasie; 3) In de HIMALAYA-studie was hepatitis B virus in ~31% van de gevallen de oorzaak van HCC, terwijl in de IMbrave150-studie in ~47% van de patiënten hepatitis C virus de oorzaak van HCC was; 4) De follow-up duur in de HIMALAYA-studie is ~17 maanden langer.
- Zowel durvalumab-tremelimumab als atezolizumab-bevacizumab geven ten opzichte van sorafenib een klinisch relevant verhoogd risico op ernstige ongunstige effecten. Voor beide combinatiebehandelingen geldt dat het effect ten opzichte van sorafenib onnauwkeurig is. We waarderen voor de indirecte vergelijking daarom ook af voor onnauwkeurigheid.

**Stakers vanwege ongunstige effecten**

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DT	AB	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: mediaan ~33 maanden) (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)</b>							<b>Durvalumab-tremelimumab</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib</b>			
1	gerandomiseerde trials  HIMALAYA-studie <sup>[7]</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	53/388 (13,7%)	63/374 (16,8%)	<b>RR 0,81</b> (95%-BI: 0,58–1,14)	<b>32 minder per 1.000</b>  (van 71 minder tot 24 meer)	⊕⊕○○ Laag <sup>a,b</sup>	CRUCIAAL
<b>Stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: mediaan 15.6 maanden) (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)</b>							<b>Atezolizumab-bevacizumab</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib</b>			
1	gerandomiseerde trials  IMbrave150-studie <sup>[8]</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	34/329 (10,3%)	18/156 (11,5%)	<b>RR 0,90</b> (95%-BI: 0,52–1,53)	<b>12 minder per 1.000</b>  (van 55 minder tot 61 meer)	⊕⊕○○ Laag <sup>a,c</sup>	CRUCIAAL
<b>Stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: HIMALAYA: ~33 maanden en IMbrave150: 15,6 maanden) (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)</b>							<b>Durvalumab-tremelimumab vs. sorafenib</b>	<b>Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib</b>	<b>Durvalumab-tremelimumab vs. atezolizumab-bevacizumab</b>			
1	naïeve indirecte vergelijking met gerandomiseerde trials  HIMALAYA <sup>[7]</sup> en IMbrave150-studie <sup>[8]</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	53/388 (13,7%) vs. 63/374 (16,8%)  <b>RR 0,81</b> (95%-BI: 0,58–1,14)	34/329 (10,3%) vs. 18/156 (11,5%)  <b>RR 0,90</b> (95%-BI: 0,52–1,53)	-	-	⊕○○○ Zeer laag <sup>a,f</sup>	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Relatief risico

**Explanations**

- Het betreft een open-label studie. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen.
- De puntschatter suggereert dat er tussen durvalumab-tremelimumab en sorafenib geen klinisch relevant verschil bestaat in het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval sluit echter niet uit dat bij behandeling met durvalumab-tremelimumab het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten klinisch relevant kleiner is.
- De puntschatter suggereert dat er tussen atezolizumab-bevacizumab en sorafenib geen klinisch relevant verschil bestaat in het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval sluit echter niet uit dat bij behandeling met atezolizumab het risico op staken van de behandeling klinisch relevant kleiner, of zelfs klinisch relevant groter is. Aangezien het absolute verschil in het risico op staken van de behandeling slechts 2% bedraagt, kiezen we er voor om maar één keer af te waarderen voor onnauwkeurigheid.
- Beide studies geïnccludeerd voor de indirecte vergelijking betreffen open-label studies. Patiënten en behandelaren wisten welke behandeling patiënten kregen.
- Er is sprake van intransitiviteit: 1) Patiënten met onbehandelde of onvolledige behandelde maag- of slokdarmspataderen werden uitgesloten van deelname in de IMbrave150-studie. In de HIMALAYA-studie konden patiënten met maag- of slokdarmspataderen wel deelnemen; 2) In de HIMALAYA en IMbrave150-studie was bij respectievelijk ~25% en ~40% van de patiënten sprake van microvasculaire invasie; 3) In de HIMALAYA-studie was hepatitis B virus in ~31% van de gevallen de oorzaak van HCC, terwijl in de IMbrave150-studie in ~47% van de patiënten hepatitis C virus de oorzaak van HCC was; 4) De follow-up duur in de HIMALAYA-studie is ~17 maanden langer.
- Zowel durvalumab-tremelimumab als atezolizumab-bevacizumab laten geen klinisch relevant verschil zien in incidentie stakers van de behandeling vanwege ongunstige effecten ten opzichte van sorafenib. Voor beide combinatiebehandelingen geldt dat het effect ten opzichte van sorafenib onnauwkeurig is. We waarderen voor de indirecte vergelijking daarom ook af voor onnauwkeurigheid.

# Literatuur

1. EMA. SmPC durvalumab (Imfinzi®) 2023.
2. EMA. SmPC tremelimumab (Imjudo®) 2023.
3. Ministerie van Volksgezondheid WeS (19-08-2019). Staatscourant van het Koninkrijk der Nederland. Via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2019-46969.html>.
4. Zorginstituut Nederland (2019). Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2019/04/01/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-durvalumab-imfinzi-voor-volwassenen-met-lokaal-gevorderd-irresectabel-niet-kleincellig-longcarcinoom>.
5. KWF Kankerbestrijding dNFvKN, het integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2024). Oorzaken en risicofactoren van leverkanker. Retrieved maart 2026, Via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/leverkanker/algemeen/oorzaken-en-risicofactoren-van-leverkanker>.
6. KWF Kankerbestrijding dNFvKN, het integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2024). Symptomen van leverkanker. Retrieved maart 2026, Via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/leverkanker/algemeen/symptomen-van-leverkanker>.
7. KWF Kankerbestrijding dNFvKN, het integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2024). Wat is leverkanker? Retrieved maart 2026, Via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/leverkanker/algemeen/wat-is-leverkanker>.
8. iKNL (2026). Overleving per jaar vanaf diagnose, Relatieve overleving periode 2015-2023 - Hepatocellulair carcinoom. Retrieved maart 2026, Via [https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/relatieve-overleving-per-jaren-na-diagnose?language=nl\\_NL&viewerId=cbf64563-4cdc-480a-91e2-3e96643affc9](https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/relatieve-overleving-per-jaren-na-diagnose?language=nl_NL&viewerId=cbf64563-4cdc-480a-91e2-3e96643affc9).
9. Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (2026). Hepatocellulair Carcinoom (HCC). Via <https://www.leverpatientenvereniging.nl/hepatocellulair-carcinoom-hcc>.
10. iKNL (2026). Overleving per jaar vanaf diagnose, Relatieve overleving 2023 - Hepatocellulair carcinoom. Retrieved maart 2026, Via [https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/relatieve-overleving-per-jaren-na-diagnose?language=nl\\_NL&viewerId=bd228118-df72-4797-af91-d80e33ce9391](https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/relatieve-overleving-per-jaren-na-diagnose?language=nl_NL&viewerId=bd228118-df72-4797-af91-d80e33ce9391).
11. Multidisciplinaire richtlijn op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVM DL). Multidisciplinaire richtlijn Hepatocellulair carcinoom 2024.
12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894-905. via 10.1056/NEJMoa1915745.
13. NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) (2023). Over de adviezen, PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling. Retrieved maart 2026, Via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
14. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. Eur J Cancer 2023; 188: 171-82. via 10.1016/j.ejca.2023.04.027.
15. Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22: 991-1001. via 10.1016/s1470-2045(21)00151-0.
16. EMA. EPAR durvalumab (Imfinzi®) - Type II variation 2023.
17. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1: EVIDoa2100070. via 10.1056/EVIDoa2100070.
18. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2024; 35: 448-57. via 10.1016/j.annonc.2024.02.005.
19. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. J Hepatol 2025; 83: 899-908. via 10.1016/j.jhep.2025.03.033.
20. Sangro B, Galle PR, Kelley RK, et al. Patient-Reported Outcomes From the Phase III HIMALAYA Study of Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2024; 42: 2790-9. via 10.1200/jco.23.01462.
21. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022; 76: 862-73. via 10.1016/j.jhep.2021.11.030.

22. Chen JJ, Jin ZC, Luo B, et al. New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol* 2024; 12: 15-24. via 10.14218/jcth.2023.00188.
23. Hsieh WY, Chen PH, Lin IY, et al. The impact of esophagogastric varices on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 42577. via 10.1038/srep42577.
24. Ünal E, İdilman İ S, Akata D, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2016; 22: 125-32. via 10.5152/dir.2015.15125.
25. Ng J and Wu J. Hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinomas in the United States: similarities and differences. *Hepat Mon* 2012; 12: e7635. via 10.5812/hepatmon.7635.
26. EMA. SmPC atezolizumab (Tecentriq®) 2022.
27. NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) (2020). CieBOM-advies: Atezolizumab en bevacizumab als eerstelijnsbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom. Retrieved maart 2026, Via <https://www.nvmo.org/bom/atezolizumab-en-bevacizumab-als-eerstelijnsbehandeling-bij-gevorderd-of-gemetastaseerd-hepatocellulair-carcinoom/?meta>.
28. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025; 36: 491-506. via 10.1016/j.annonc.2025.02.006.
29. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1830-50. via 10.1200/jco.23.02745.
30. EMA. SmPC bevacizumab (Avastin®) 2014.
31. Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Airoidi C, et al. Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials. *Eur J Cancer* 2022; 174: 57-67. via 10.1016/j.ejca.2022.06.058.
32. Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, et al. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2023; 12: 7-18. via 10.1159/000526639.
33. Vogel A, Finn RS, Blanchet Zumofen MH, et al. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2023; 12: 510-20. via 10.1159/000533166.
34. Celsa C, Cabibbo G, Pinato DJ, et al. Balancing Efficacy and Tolerability of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2024; 13: 169-80. via 10.1159/000531744.
35. Ciliberto D, Caridà G, Staropoli N, et al. First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon* 2023; 9: e18696. via 10.1016/j.heliyon.2023.e18696.
36. Liu K, Zhu Y and Zhu H. Immunotherapy or targeted therapy as the first-line strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Front Immunol* 2022; 13: 1103055. via 10.3389/fimmu.2022.1103055.
37. Wu D, Jia B, Jia M, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1274754. via 10.3389/fonc.2023.1274754.
38. Peng W, Pan Y, Xie L, et al. The emerging therapies are reshaping the first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2024; 17: 17562848241237631. via 10.1177/17562848241237631.
39. Wang Q, Yu J, Sun X, et al. Sequencing of systemic therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 204: 104522. via 10.1016/j.critrevonc.2024.104522.
40. Li J, Yang B, Teng Z, et al. Efficacy and safety of first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2024; 15: 1430196. via 10.3389/fimmu.2024.1430196.
41. Kim YR, Kim E, Kim HI, et al. Updated Network Meta-Analysis of First-Line Systemic Treatments for Advanced HCC: Consistent Role of TACE. *Liver Cancer* 2026; 15: 117-34. via 10.1159/000546697.
42. Li Q, Li H, Ma H, et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy and targeted therapy in advanced HCC: a network meta-analysis with subgroup analysis based on HBV and HCV infection. *Front Immunol* 2026; 17: 1706446. via 10.3389/fimmu.2026.1706446.



# Budgetimpactanalyse van durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met tremelimumab (Imjudo®) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom

In het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

# Colofon

Zaaknummer	2025004883
Contactpersoon	Mevr. Dr. J.M. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	<a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a> 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca B.V.

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>5</b>
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.3.1	Durvalumab in combinatie met tremelimumab	6
2.3.2	Atezolizumab in combinatie met bevacizumab	6
2.3.3	Sorafenib	7
2.4	Aannames	8
<b>3</b>	<b>Budgetimpact</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>11</b>
	<b>Bijlage</b>	<b>12</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van durvalumab (Imfinzi®) in combinatie met tremelimumab (Imjudo®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling atezolizumab + bevacizumab (zie het farmacotherapeutisch rapport).

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Durvalumab is geregistreerd voor verschillende indicaties binnen niet-kleincellige longkanker (NSCLC), kleincellige longkanker (SCLC), galwegkanker (BTC) en hepatocellulair carcinoom (HCC). In de voorliggende vergoedingsaanvraag betreft het de volgende indicatie:

Durvalumab in combinatie met tremelimumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel HCC.<sup>[1]</sup>

In deze beoordeling wordt de budgetimpact van zowel durvalumab als tremelimumab geschat. Beide middelen zijn van dezelfde registratiehouder: AstraZeneca.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Voor patiënten met gevorderd of irresectabel HCC wordt atezolizumab in combinatie met bevacizumab als eerstelijnsbehandeling aanbevolen. Sorafenib of lenvatinib wordt aanbevolen indien er sprake is van een contra-indicatie voor de behandelcombinatie atezolizumab + bevacizumab. Hierbij heeft sorafenib de voorkeur vanwege uitgebreidere ervaring en de lagere kosten.<sup>[2]</sup> Uit niet-openbare declaratiedata blijkt dat lenvatinib bijna niet wordt voorgeschreven bij deze indicatie.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Uit NKR-gegevens blijkt dat de incidentie van HCC is toegenomen van 605 diagnoses in 2016 naar 702 diagnoses in 2023.<sup>[3]</sup> Dit is een jaarlijkse groei van gemiddeld 1,7%. In deze BIA wordt dit groeipercentage toegepast voor toekomstige jaren. Hierbij wordt aangenomen dat jaar 1 van deze BIA in 2026 zal vallen.

Om een inschatting te maken van het aantal patiënten dat een eerstelijnsbehandeling voor gevorderd of irresectabel HCC krijgt, is gebruik gemaakt van niet-openbare declaratiedata (Vektis). Er is gekeken naar het aantal starters van atezolizumab (indicatiecode: 2836) en bevacizumab (indicatiecode: 2837) in 2024. Uit deze declaratiedata blijkt dat er in 2024 in totaal 115 patiënten met de voorliggende indicatie een behandeling met atezolizumab+bevacizumab startten. Dit aantal wordt vermenigvuldigd met het jaarlijkse groeipercentage om tot een schatting voor de komende jaren te komen.

Er is ook een kleine groep patiënten die op dit moment sorafenib in de eerste lijn krijgt. Om een inschatting te maken van het aantal patiënten dat hier gebruik van maakt, is geen gebruik gemaakt van declaratiedata omdat patiënten dit ook in de tweede lijn kunnen krijgen en er geen declaratiecodes per lijn zijn. In de data is dus niet makkelijk het onderscheid te maken tussen eerstelijns en tweedelijns inzet van sorafenib. Het Zorginstituut gaat daarom uit van een geschatte verdeling van de eerstelijnsbehandelingen van klinische experts. Op basis van input van drie klinische experts die bevestigd zijn door de registratiehouder, wordt aangenomen dat de verdeling van atezolizumab+bevacizumab en sorafenib in de eerste lijn ongeveer 90%:10% is.

#### Marktpenetratie

Gezien de gelijke waarde van durvalumab+tremelimumab ten opzichte van atezolizumab+bevacizumab, wordt er geen hoge marktpenetratie verwacht. Dit is bevestigd door de beroepsgroep. De drie door de registratiehouder bevestigde klinische experts zeggen uit te gaan van een marktpenetratie van 10%-15% bij patiënten die in de huidige situatie atezolizumab+bevacizumab krijgen. Het Zorginstituut neemt op basis daarvan aan dat de marktpenetratie bij deze groep in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk 5%, 10% en 15% zal zijn. Aangezien een deel van de patiënten op dit moment geen atezolizumab+bevacizumab kan krijgen vanwege contra-indicaties en daardoor moet uitwijken naar sorafenib, wordt verwacht dat een aanzienlijk deel van deze patiënten gebruik zal maken van durvalumab+tremelimumab wanneer dat beschikbaar komt. De drie klinische experts gaven aan van 35% uit te gaan maar de range van hun schattingen liep erg uiteen (0% tot 75%). Het Zorginstituut vindt het aannemelijk dat bij deze subgroep de marktpenetratie hoog is en gaat voor nu uit van 75% in jaar 3. (zie **tabel 1**).

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks gebruik zal maken durvalumab+tremelimumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat per jaar start met atezolizumab+bevacizumab in 1L	119	121	123
Marktpenetratie	5%	10%	15%
<b>Aantal patiënten waarbij atezolizumab+bevacizumab gesubstitueerd wordt</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>
Aantal patiënten dat per jaar start met sorafenib in 1L	13	13	14
Marktpenetratie	25%	50%	75%

<b>Aantal patiënten waarbij sorafenib gesubstitueerd wordt</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>10</b>
<b>Totale aantal patiënten dat per jaar zal starten met durvalumab+tremelimumab</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>28</b>

## 2.2 Substitutie

Durvalumab+tremelimumab zal atezolizumab+bevacizumab, en sorafenib substitueren. Aangezien lenvatinib bijna niet wordt voorgeschreven (zie **paragraaf 1.2**), wordt deze behandeling niet meegenomen in de berekeningen.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

In deze paragraaf worden de kosten per patiënt per jaar berekend. Er wordt in de berekeningen uitgegaan van een relatieve doseringsintensiteit (RDI) van 100% omdat niet van alle behandelingen de RDI bekend is.

### 2.3.1 Durvalumab in combinatie met tremelimumab

Op dag 1 van de eerste cyclus wordt 1500 mg durvalumab en 300 mg tremelimumab middels intraveneuze toediening aanbevolen. Daarna wordt elke 4 weken 1500 mg durvalumab als monotherapie aanbevolen.<sup>[1]</sup>

Durvalumab komt beschikbaar in flacons van 2,4 ml (met 120 mg) en 10 ml (met 500 mg) met een AIP van respectievelijk €444,00 en €1.850,00. Tremelimumab komt beschikbaar in flacons van 15 ml (met 300 mg) met een AIP van respectievelijk €16.500,00

Op basis van de EPAR was de gemiddelde behandelduur van durvalumab 10,1 maanden (=10,94 cycli van 4 weken)ten tijde van de *data cut-off* van augustus 2021.<sup>[4]</sup> Op dat moment kreeg 11,3% van de patiënten nog de behandeling. Dit houdt in dat deze gemiddelde behandelduur een kleine onderschatting is van de daadwerkelijke behandelduur omdat deze 11,3% het gemiddelde hoger zullen maken. Op basis van een behandelduur van 10,1 maanden komen de gemiddelde totale behandelkosten van deze combinatie uit op €77.226 per patiënt (tremelimumab: €16.500, durvalumab:  $10,94 \times 3 \times €1.850 = €60.726$ ).

### 2.3.2 Atezolizumab in combinatie met bevacizumab

De aanbevolen dosering van atezolizumab is 840 mg elke 2 weken, 1200 mg elke 3 weken of 1680 mg elke 4 weken intraveneus of 1875 mg elke 3 weken subcutaan.<sup>[5]</sup> Uit de declaratiedata blijkt dat alleen flacons voor intraveneuze toediening worden gebruikt, dus hier wordt dan ook vanuit gegaan in de berekeningen. De beschikbare flacons bevatten 1200 mg atezolizumab met een AIP van €3699,99 per stuk. Uitgaande van 1200 mg per 3 weken, bedragen de kosten per 3 weken €3699,99.

Bevacizumab wordt toegediend in een dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken.<sup>[5]</sup> Voor een inschatting van het gemiddelde lichaamsgewicht van deze patiëntenpopulatie wordt uitgegaan van gewichtsgegevens van de algehele bevolking met een leeftijd van 65-75 jaar op basis van het CBS,<sup>[6]</sup> en de man/vrouw-verdeling uit de HIMALAYA-studie<sup>[7]</sup> (zie **tabel B1**). De registratiehouder wordt verzocht om aan te geven wat het gemiddelde gewicht van de deelname patiënten aan de HIMALAYA-studie was (uit het *clinical study report*).

Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 84,0 kg, is er 1260,2 mg per toediening nodig ( $84,0 \times 15,0$ ). Bevacizumab is beschikbaar in flacons van 4 ml (met 100 mg) 16 ml (met 400 mg). Het Zorginstituut neemt aan dat er gemiddeld 3 flacons van 16 ml nodig en 1 flacon van 4 ml zijn per toediening (in totaal 1300 mg). Bevacizumab is reeds uit patent en er zijn meerdere generieken beschikbaar. In deze BIA wordt van de goedkoopste flacons uitgegaan. De laagste AIP is €207,00 voor een flacon van 4 ml, en €828,00 voor een flacon van 16 ml. De kosten per toediening en per cyclus bedragen hiermee €3.312 ( $(3 \times €828,00) + €207,00$ ). Door de beschikbaarheid van generieken worden er in de praktijk waarschijnlijk lagere prijzen betaald

dan de AIP. Uit gegevens van de zorgcijfersdatabank blijkt dat er in 2024 gemiddeld €4.446 per patiënt met HCC voor bevacizumab gedeclareerd werd, wat in 2020 gemiddeld €11.693 was. Doordat deze cijfers ook beïnvloed kunnen worden door starters/stoppers die niet een heel jaar behandeld worden, door mogelijke wijzigingen in gemiddelde doseringen en/of behandelduren, kunnen deze bedragen niet toegepast worden in deze BIA. Het Zorginstituut rekent daarom vooralsnog met de AIP. Wel suggereren deze cijfers dat er sprake is van een forse daling van de nettoprijs.

De registratiehouder heeft de gemiddelde behandelduur gebaseerd op de EPAR van deze behandelcombinatie. Daaruit blijkt dat ten tijde van de *data cut-off* van 29 augustus 2019 de behandelduur gemiddeld 6,8 maanden was. Op dat moment kreeg nog 43,5% van de patiënten deze behandelcombinatie. De gerapporteerde behandelduur is dus een grote onderschatting van de daadwerkelijke behandelduur wanneer alle patiënten de behandeling zouden zijn gestopt. De registratiehouder neemt echter wel aan dat dit een plausibele schatting van de daadwerkelijke behandelduur is. Het Zorginstituut kan zich hier niet in vinden en neemt in deze BIA aan dat de behandelduur van atezolizumab+bevacizumab gelijk is aan de behandelduur van durvalumab. De beroepsgroep heeft namelijk aangegeven niet te verwachten dat de behandelduur van atezolizumab+bevacizumab aanzienlijk zal verschillen dan van durvalumab. Met een gemiddelde behandelduur van 10,1 maanden (=14,6 cycli van 3 weken), bedragen de gemiddelde totale kosten per patiënt €93.237 (atezolizumab:  $14,6 * €3699,99 = €53.979$ , bevacizumab:  $14,6 * ((3 * €828) + €207) = €39.259$ ).

### 2.3.3 Sorafenib

De aanbevolen dosering van sorafenib is 400 mg tweemaal daags.<sup>[8]</sup> Sorafenib is reeds uit patent en er zijn meerdere generieken beschikbaar. De laagste AIP bedraagt €2267,6 per 112 tabletten van 200 mg. De kosten per dag komen daarmee uit op €80,99  $((2267,6/112) * 2 * 2)$ . Door de beschikbaarheid van generieken worden er in de praktijk waarschijnlijk lagere prijzen worden betaald dan de AIP. Uit gegevens van de zorgcijfersdatabank blijkt dat er in 2024 gemiddeld €4.953 per patiënt voor sorafenib bij HCC gedeclareerd werd, wat in 2020 gemiddeld €10.101 was. Doordat deze cijfers ook beïnvloed kunnen worden door starters/stoppers die niet een heel jaar behandeld worden, door mogelijke wijzigingen in gemiddelde doseringen en/of behandelduren, kunnen deze bedragen niet toegepast worden in deze BIA. Het Zorginstituut rekent daarom vooralsnog met de AIP. Wel suggereren deze cijfers dat er sprake is van een forse daling van de nettoprijs.

De gemiddelde behandelduur van sorafenib was 7,2 maanden in de HIMALAYA studie.<sup>[4]</sup> Op het moment van de *data cut-off* kreeg echter nog 5,6% de behandeling dus de daadwerkelijke behandelduur zal iets hoger liggen. Aangezien dit een relatief laag percentage is, gaat het Zorginstituut ermee akkoord om deze behandelduur te gebruiken in de berekeningen. De totale gemiddelde kosten per patiënt bedragen hiermee €17.736.

**Tabel 2** geeft een overzicht van de totale kosten van de verschillende behandelingen in deze BIA.

Tabel 2: Kosten per patiënt van durvalumab+tremelimumab, atezolizumab+bevacizumab en sorafenib

	Kosten per behandeling	Kosten eerste 6 maanden	Kosten resterende behandelduur
Durvalumab i.c.m. tremelimumab*	€77.226	€52.575	€24.651
waarvan durvalumab	€60.726	€36.075	€24.651
waarvan tremelimumab	€16.500	€16.500	€0
Atezolizumab i.c.m. bevacizumab*	€93.237	€55.389	€37.849
waarvan atezolizumab	€53.979	€32.067	€21.912
waarvan bevacizumab	€39.259	€23.322	€15.937

Sorafenib†	€17.736	€14.780	€2.956
------------	---------	---------	--------

---

Kosten zijn berekend op basis van de AIPs; de daadwerkelijk betaalde prijzen kunnen lager zijn.

\*Behandelduur van 10,1 maanden

†Behandelduur van 7,2 maanden

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In de huidige praktijk krijgt 90% van de patiënten atezolizumab+bevacizumab en 10% sorafenib.
- Binnen de groep patiënten die atezolizumab+bevacizumab krijgt, wordt een lage marktpenetratie verwacht, namelijk: 5% in jaar 1, 10% in jaar 2 en 15% in jaar 3. Binnen die groep die sorafenib krijgt, zal de marktpenetratie hoog zijn, namelijk: 25% in jaar 1, 50% in jaar 2 en 75% in jaar 3.
- Er wordt vooralsnog uitgegaan van een RDI van 100%.
- De gemiddelde behandelduur van atezolizumab+bevacizumab is gelijk aan de gemiddelde behandelduur van durvalumab, namelijk 10,1 maanden.
- Er wordt aangenomen dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar een behandeling starten. Dit betekent dat er steeds in het startjaar kosten van 6 maanden behandelen worden gerekend en in het volgende jaar de kosten van de resterende maanden (indien de behandelduur langer is dan 6 maanden).

### 3 Budgetimpact

In **tabel 3** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer durvalumab in combinatie met tremelimumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij gevorderd of irrectabel HCC. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van durvalumab+tremelimumab bedraagt €473.175 in jaar 1, €1,2 miljoen in jaar 2 en €1,9 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €291.242 in jaar 3.

Tabel 3: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Durvalumab+tremelimumab</b>			
Aantal starters	€473.175 (9*€52.575)	€998.925 (19*€52.575)	€1.472.100 (28*€52.575)
Aantal continuerend	n.v.t.	€221.861 (9*€24.651)	€468.374 (19*€24.651)
Totaal	€473.175	€1.220.786	€1.940.474
<b>Atezolizumab+bevacizumab (substitutie)</b>			
Aantal starters	€332.331 (6*€55.389)	€664.663 (12*€55.389)	€996.994 (18*€55.389)
Aantal continuerend	n.v.t.	€227.093 (6*€37.849)	€454.186 (12*€37.849)
Totaal	€332.331	€891.756	€1.451.181
<b>Sorafenib (substitutie)</b>			
Aantal starters	€53.208 (3*€14.780)	€124.152 (7*€14.780)	€177.359 (10*€14.780)
Aantal continuerend	n.v.t.	€8.868 (3*€2.956)	€20.692 (7*€2.956)
Totaal	€53.208	€133.020	€198.051
<b>Budgetimpact</b>	<b>€87.636</b>	<b>€196.010</b>	<b>€291.242</b>

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in jaar 3 28 patiënten met gevorderd of irresectabel HCC een behandeling met durvalumab+tremelimumab starten. De kosten per patiënt per jaar bedragen €77.226 (waarvan €60.726 voor durvalumab en €16.500 voor tremelimumab) bij een gemiddelde behandelduur van 10,1 maanden. Er vindt substitutie plaats van atezolizumab+bevacizumab en sorafenib, waarvan de kosten per patiënt respectievelijk €93.237 en €17.736 bedragen bij een behandelduur van 10,1 maanden en 7,2 maanden respectievelijk.

In jaar 3 bedraagt het van makrokostenbeslag van durvalumab+tremelimumab €1,9 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €291.242. Hierbij is het belangrijk om te vermelden dat er is uitgegaan van AIP's van alle geneesmiddelen. Voor sorafenib en bevacizumab liggen de daadwerkelijk betaalde prijzen echter aanzienlijk lager dan de AIP's. Door uit te gaan van de AIP's wordt er dus een onderschatting van de budgetimpact gemaakt.

Er bestaat daarnaast onzekerheid over de behandelduren van de verschillende behandelingen en de marktpenetratie. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid mogelijk anders uit kunnen vallen. Dit kan zowel hoger als lager zijn.

## 5 Referenties

1. EMA. SmPC Imfinzi 2025.
2. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (2024). Hepatocellulair carcinoom. Via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hepatocellulair\\_carcinoom\\_2023/startpagina\\_hepatocellulair\\_carcinoom\\_2023.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hepatocellulair_carcinoom_2023/startpagina_hepatocellulair_carcinoom_2023.html).
3. Nederlands Kankerregistratie (NKR) I. Vekregen via nkr-cijfers.iknl.nl, op 7 april 2026
4. EMA. Assessment report Imfinzi. Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0045 2023.
5. EMA. SmPC Tecentriq 2025.
6. CBS (2025). Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. Via <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?searchKeywords=gewicht>.
7. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1: EVIDoA2100070. via 10.1056/EVIDoA2100070.
8. EMA. SmPC Nexavar 2025.

# Bijlage

**Tabel B1: berekening van het gewogen gemiddelde gewicht**

	Man	Vrouw
Verdeling man/vrouw <sup>[7]</sup>	84%	16%
Gemiddeld lichaamsgewicht van personen van 65 tot 75 jaar oud <sup>[6]</sup>	86,1 kg	72,8 kg
Gewogen gemiddelde gewicht van een patiënt met HCC	$(86,1 * 84%) + (72,8 * 16%) = 84,0$ kg	