



IQWiG-Berichte – Nr. 1102

**Atezolizumab
(hepatozelluläres Karzinom) –
Addendum zum Auftrag A20-97**

Addendum

Auftrag: A21-45
Version: 1.0
Stand: 29.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A20-97

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-45

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Simone Johner
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Karzinom – hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT03434379

Keywords: Atezolizumab, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT03434379

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	2
2.2 Folgetherapien	4
2.3 Ergebnisse	6
2.3.1 Gesamtüberleben	6
2.3.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	8
2.3.3 Spezifische UEs.....	10
2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	12
2.5 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	2
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	7
Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	9
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	11
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib	13
Tabelle 8: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of special Interest (spezifisches UE von besonderem Interesse)
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-97 (Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der Dossierbewertung [1] wurde für Fragestellung 1 die Studie IMbrave150 herangezogen, in die Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/ oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) eingeschlossen wurden, die zuvor noch keine systemische Behandlung erhalten haben. In der Studie wurde Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (im Folgenden Atezolizumab + Bevacizumab) mit Sorafenib verglichen. Für die Studie IMbrave150 liegen Daten einer globalen Kohorte vor, ebenso wie einer Kohorte, die ausschließlich in China rekrutiert wurde. Die Dossierbewertung erfolgte – sofern verfügbar – auf Basis der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten der Studie IMbrave150.

Mit seiner Stellungnahme [2,3] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Daten zur Studie IMbrave150 vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Auswertung der Charakteristika der Patientinnen und Patienten der zusammenfassenden Analyse
- Bewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Folgetherapien
- Auswertung des Gesamtüberlebens der zusammenfassenden Analyse für den Datenschnitt vom 31.08.2020
- Analysen zur visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS) mit einer Responseschwelle von 15 Punkten mit den dazu vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen
- Bewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Operationalisierung der spezifischen UEs von besonderem Interesse (AESIs)
- zusammenfassende Bewertung der verfügbaren Daten zu immunvermittelten UEs

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Modul 4 A des Dossiers lagen für die Studie IMbrave150 nur Angaben getrennt für die globale Kohorte (N = 501) und die Kohorte in China (N = 194) vor und keine Angaben zu den Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (N = 558). Diese Angaben wurden vom pU mit seiner Stellungnahme eingereicht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab + Bevacizumab N ^a = 375	Sorafenib N ^a = 183
IMbrave150 (Gesamtpopulation)		
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	62 [26; 88]	65 [31; 87]
Geschlecht [w / m], %	16,3 / 83,7	16,9 / 83,1
Abstammung		
asiatisch	227 (60,5)	114 (62,3)
kaukasisch	123 (32,8)	52 (28,4)
andere	6 (1,6)	5 (2,7)
unbekannt	19 (5,1)	12 (6,6)
Region		
Asien (ohne Japan)	172 (45,9)	86 (47,0)
Rest der Welt	203 (54,1)	97 (53,0)
ECOG-PS ^b , n (%)		
0	234 (62,4)	112 (61,2)
1	141 (37,6)	71 (38,8)
BCLC-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
Stadium A1	6 (1,6)	3 (1,6)
Stadium A4	4 (1,1)	3 (1,6)
Stadium B	55 (14,7)	26 (14,2)
Stadium C	310 (82,7)	151 (82,5)
Extrahepatische Ausbreitung und makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn, n (%)		
makrovaskuläre Invasion	141 (37,6)	78 (42,6)
extrahepatische Ausbreitung	239 (63,7)	106 (57,9)
makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung ^b	290 (77,3)	136 (74,3)
Child-Pugh-Score, n %		
A5	268 (71,8)	137 (74,9)
A6	103 (27,6)	46 (25,1)
B7 oder B8	2 (0,6)	0 (0,0)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab + Bevacizumab N ^a = 375	Sorafenib N ^a = 183
Ätiologie des HCC		
Hepatitis B	200 (53,3)	91 (49,7)
Hepatitis C	72 (19,2)	37 (20,2)
nicht viral	103 (27,4)	55 (30,1)
Ursache des HCC ^c		
Hepatitis B	200 (53,3)	91 (49,7)
Hepatitis C	81 (21,6)	46 (25,1)
Alkohol	109 (29,1)	55 (30,1)
unbekannt	33 (8,8)	18 (9,8)
andere	50 (13,3)	24 (13,1)
AFP bei Screening, n %		
< 400 ng/ml	231 (61,6)	112 (61,2)
≥ 400 ng/ml	144 (38,4)	71 (38,8)
Vorherige lokale Therapie des HCC, n (%)		
Perkutane Ethanol-Injektion (PEI)	13 (3,5)	3 (1,6)
Radiofrequenzablation (RFA)	55 (14,7)	28 (15,3)
Transarterielle Embolisation (TAE)	13 (3,5)	8 (4,4)
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	155 (41,3)	77 (42,1)
andere	28 (7,5)	17 (9,3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. gemäß Angaben im eCRF (elektronischen Prüfbogen)</p> <p>c. Mehrfachnennung möglich</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRF: elektronischer Prüfbogen; HCC: hepatozelluläres Karzinom; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PEI: Perkutane Ethanol-Injektion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFA: Radiofrequenzablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; TAE: Transarterielle Embolisation; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation sind zwischen den beiden Studienarmen, Atezolizumab + Bevacizumab bzw. Sorafenib, weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Median 62 bzw. 65 Jahre alt, mehrheitlich männlich und zu etwa 60 % asiatischer Abstammung. Einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 wiesen 62 bzw. 61 % der Patientinnen und Patienten auf. Über 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen befanden sich dabei im Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Stadium C.

In Bezug auf die Ätiologie des HCC lag diesem in beiden Studienarmen hauptsächlich eine Infektion mit Hepatitis B oder C zugrunde. Bei etwa 27 bzw. 30 % der Patientinnen und Patienten lag dem HCC eine nicht virale Ätiologie zugrunde. Bei Patientinnen und Patienten, deren HCC einer nicht viralen Ätiologie zugeordnet wurde, lag keine zusätzliche virale Ursache (Hepatitis B oder C) vor. Darüber hinaus hat der pU in seinen mit der Stellungnahme eingereichten Unterlagen Angaben zum Charakteristikum „Ursache des HCC“ vorgelegt, hier konnten Patientinnen und Patienten auch mehrfach gezählt werden. Aus diesen Angaben lässt sich jedoch nicht abschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten zu einer viralen Ätiologie (Hepatitis B oder C) zusätzlich nicht virale Risikofaktoren hatten. Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen für die gesamte Studienpopulation weiterhin nicht vor.

2.2 Folgetherapien

Für die Dossierbewertung lagen Angaben, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben, nur für die globale Kohorte zum Datenschnitt 29.08.2019 vor. Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die globale Kohorte Daten zu Folgetherapien zum Datenschnitt 31.08.2020 vorgelegt, sowohl für die gesamte globale Kohorte, als auch getrennt nach Ätiologie (Tabelle 2).

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Therapie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)							
	Gesamt		Hepatitis B-Ätiologie		Hepatitis C-Ätiologie		Nicht virale Ätiologie	
	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
IMbrave150 (Globale Kohorte)^a	N = 336	N = 165	N = 164	N = 76	N = 72	N = 36	N = 100	N = 53
Systemische Therapie	120 (35,7)	86 (52,1)	60 (36,6)	39 (51,3)	22 (30,6)	19 (52,8)	38 (38,0)	28 (52,8)
Tyrosinkinase-Inhibitor	108 (32,1)	54 (32,7)	54 (32,9)	20 (26,3)	19 (26,4)	12 (33,3)	35 (35,0)	22 (41,5)
Angiogenese-Inhibitor (monoklonale Antikörper)	6 (1,8)	10 (6,1)	2 (1,2)	3 (3,9)	2 (2,8)	4 (11,1)	2 (2,0)	3 (5,7)
Chemotherapie	11 (3,3)	15 (9,1)	6 (3,7)	9 (11,8)	2 (2,8)	2 (5,6)	3 (3,0)	4 (7,5)
Immuntherapie	11 (3,3)	43 (26,1)	8 (4,9)	25 (32,9)	1 (1,4)	9 (25,0)	2 (2,0)	9 (17,0)
Andere	6 (1,8)	6 (3,6)	3 (1,8)	4 (5,3)	2 (2,8)	0 (0)	1 (1,0)	2 (3,8)
Lokale Therapie	21 (6,3)	17 (10,3)	13 (7,9)	5 (6,6)	3 (4,2)	6 (16,7)	5 (5,0)	6 (11,3)
Radiofrequenzablation (RFA)	3 (0,9)	4 (2,4)	3 (1,8)	1 (1,3)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	2 (3,8)
Transarterielle Embolisation (TAE)	4 (1,2)	3 (1,8)	2 (1,2)	1 (1,3)	1 (1,4)	1 (2,8)	1 (1,0)	1 (1,9)
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	12 (3,6)	8 (4,8)	6 (3,7)	2 (2,6)	2 (2,8)	4 (11,1)	4 (4,0)	2 (3,8)
Transkatheter-arterielle Infusion (TAI)	1 (0,3)	4 (2,4)	1 (0,6)	2 (2,6)	k. A.	k. A.	0 (0)	2 (3,8)
Transarterielle Radioembolisation (TARE)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Andere	1 (0,3)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	1 (1,9)
Operativer Eingriff	11 (3,3)	1 (0,6)	7 (4,3)	k. A.	2 (2,8)	1 (2,8)	2 (2,0)	k. A.
Radiotherapie	17 (5,1)	10 (6,1)	8 (4,9)	2 (2,6)	4 (5,6)	3 (8,3)	5 (5,0)	5 (9,4)
a. Datenschnitt: 31.08.2020								
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Der pU zieht in seiner Stellungnahme die nach Ätiologie getrennt dargestellten Angaben zu Folgetherapien unter anderem heran, um die für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtete Effektmodifikation für das Merkmal Ätiologie zu erklären. So führt der pU in der Stellungnahme aus, dass deutlich mehr Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Genese des HCC unter Sorafenib einen weiteren Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) in der Zweitlinie erhielten, was das längere Gesamtüberleben im Vergleichsarm (mit-)erklären würde. Diese Einschätzung kann aber nicht als Argument gegen die Verwertbarkeit der Subgruppenanalyse angesehen werden: Unterschiedliche Folgetherapien sind Teil der jeweiligen Therapiestrategie. Unabhängig davon kann weder der Einsatz einer Folgetherapie sicher auf ein Patientenmerkmal, wie z. B. die Ätiologie, zurückgeführt werden, noch ist die unterschiedliche Verteilung der Folgetherapien in der vorliegenden Situation in einer Größenordnung, die die beobachtete deutliche Effektmodifikation erklären könnte.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Gesamtüberleben

In der Dossierbewertung A20-97 [1] wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben die Analyse der globalen Kohorte zum Datenschnitt 31.08.2020 herangezogen, da keine Auswertung für die Gesamtpopulation der Studie für diesen Datenschnitt vorlag. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren Daten zum Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation der Studie IMbrave150 zum Datenschnitt 31.08.2020 eingereicht (Tabelle 3). Kaplan-Meier-Kurven für die Analysen liegen nicht vor.

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMbrave150					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation (Datenschnitt: 31.08.2020)	375	19,4 [17,1; 23,7] 196 (52,3)	183	13,4 [11,4; 16,9] 110 (60,1)	0,66 [0,52; 0,83]; < 0,001 ^a
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach geografischer Region (Asien ohne Japan / Rest), extrahepatischer Ausbreitung und / oder makrovaskulärer Invasion (ja / nein) und AFP bei Screening (< 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml); p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test					
AFP: Alpha-Fetoprotein; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die gesamte Studienpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusätzlich zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC (Tabelle 4). Bezogen auf die einzelnen Subgruppen ergibt sich nur für Patientinnen und Patienten mit einer viralen Ätiologie (Hepatitis B oder C) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (< 0,85) ist dieser als erheblich einzuschätzen. Für Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Dossierbewertung A20-97 [1] ändert sich somit nicht.

Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
IMbrave150						
Gesamtüberleben						
Ätiologie des HCC						
Hepatitis B	200	19,1 [16,3; n. b.] 100 (50,0)	91	12,7 [7,4; 16,9] 54 (59,3)	0,58 [0,42; 0,81]	0,001
Hepatitis C	72	24,6 [19,8; n. b.] 31 (43,1)	37	13,1 [7,4; 20,4] 24 (64,9)	0,43 [0,25; 0,73]	0,002
viral					0,53 [0,40; 0,71] ^a	< 0,001 ^a
nicht viral	103	17,0 [11,3; 22,8] 65 (63,1)	55	15,7 [11,4; 26,4] 32 (58,2)	1,01 [0,66; 1,54]	0,943 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,035 ^c
a. eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt						
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, nicht stratifiziert; p-Wert: Log-Rank-Test						
c. p-Wert zum Interaktionstest des pU gemäß der ursprünglichen Einteilung der Subgruppen						
HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

2.3.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die vom pU in seinem Dossier für die VAS des EQ-5D vorgelegten Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte wurden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [4] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die globale Kohorte der Studie IMbrave150 Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte nachgereicht. Die nachgereichten Responderanalysen erfüllen die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Entsprechende Analysen für die gesamte Studienpopulation legt der pU nicht vor.

Verzerrungspotenzial und Bestimmung der Endpunktkategorie

Das Verzerrungspotenzial für die Responderanalysen wird aufgrund des offenen Studiendesigns sowie stark abnehmender und stark differenzieller Rückläufe als hoch eingeschätzt.

Der pU legt keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Ergebnisse

Die Ergebnisse für die Responderanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für die globale Kohorte sind in Tabelle 5 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse liegen nicht vor.

Tabelle 5: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
IMbrave150 – Globale Kohorte					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a					
≥ 15 Punkte	336	9,8 [7,1; n. b.] 144 (42,9)	165	3,5 [2,8; 5,1] 87 (52,7)	0,53 [0,40; 0,70]; < 0,001 ^b
a. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert					
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach geografischer Region (Asien ohne Japan / Rest), extrahepatischer Ausbreitung und / oder makrovaskulärer Invasion (ja / nein) und AFP bei Screening (< 400 ng / ml / ≥ 400 ng / ml); p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test					
AFP: Alpha-Fetoprotein; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Daraus ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Anhand der oberen Grenze des

Konfidenzintervalls ($< 0,80$) dieses nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkts, ist das Ausmaß als beträchtlich einzuschätzen.

Die in der Dossierbewertung A20-97 [1] beschriebenen positiven Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen werden damit um einen weiteren Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergänzt.

2.3.3 Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und Blutungen

In Modul 4 A des Dossiers [5] hat der pU für die spezifischen UEs immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) und Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs) keine verwertbaren Daten vorgelegt. Für immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) legte der pU keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor, sondern stellte im Rahmen seiner Auswertungen der für Atezolizumab spezifischen UEs von besonderem Interesse (AESIs) lediglich Ergebnisse für einzelne immunvermittelte UEs vor. Darüber hinaus gingen die jeweiligen Operationalisierungen der einzelnen AESIs aus Modul 4 A des Dossiers nicht hervor. Auch blieb unklar, ob die Auswertungen einzelner der vom pU gelisteten AESIs ausschließlich Ereignisse enthalten, die die Behandlung mit Kortikosteroiden erforderten, da dies auch eine geplante Auswertung im Rahmen der Studie IMbrave150 war. Auch für die vom pU als AESI vorgelegten Auswertungen zu Blutung / Hämorrhagie ging die Operationalisierung aus Modul 4 A des Dossiers nicht hervor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Daten zu seinen als AESIs ausgewerteten spezifischen UEs nachgereicht, aus denen hervorgeht, welche Ereignisse (z. B. Preferred Terms [PTs], Standardized MedDRA Queries [SMQ]) hinter den AESIs stehen.

Immunvermittelte UEs

Für immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) liegen trotz der nachgereichten Informationen keine verwertbaren Daten vor. So hat der pU weiterhin keine zusammenfassende Analyse der einzelnen immunvermittelten UEs vorgelegt. Auch äußert der pU sich weiterhin nicht dazu, wie die von ihm als „immunvermittelt“ bezeichneten UEs (z. B. immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Hyperthyreose, etc.) operationalisiert sind. Aus den Angaben im Statistischen Analyseplan [6] der Studie IMbrave150 ist davon auszugehen, dass hierunter ausschließlich solche UEs erfasst wurden, die den Einsatz von Kortikosteroiden erforderten. Diese Operationalisierung ist nicht sachgerecht.

Darüber hinaus ist die in Modul 4 A dargestellte Liste der AESIs offensichtlich nicht vollständig. Zum Beispiel fehlen jegliche im Studienprotokoll [6] gelistete AESIs zu neurologischen Komplikationen (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis oder Meningoenzephalitis). Es ist unklar, ob dies nur darauf zurückzuführen ist, dass keine Ereignisse in diesen AESIs aufgetreten sind.

Die Ergebnisse für immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) sind daher analog zur Dossierbewertung A20-97 [1] weiterhin nicht verwertbar.

Blutungen

Die vom pU in Modul 4 A des Dossiers [5] vorgelegten Auswertungen zu Blutung / Hämorrhagie sind zusammen mit den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen zur Operationalisierung verwertbar und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ereignisse, die in das AESI Blutung / Hämorrhagie eingehen, bilden den Bereich „Blutungen“ hinreichend ab.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den immunvermittelten UEs und Blutungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
IMbrave150					
Nebenwirkungen (Datenschnitt: 29.11.2019 [globale Kohorte] und 29.08.2019 [Kohorte in China])					
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine verwertbaren Daten ^a				
Blutungen (UEs)	368	k. A. 97 (26,4)	174	k. A. 32 (18,4)	1,16 [0,78; 1,73]; 0,473 ^b
Blutungen (SUEs)	368	k. A. 36 (9,8)	174	k. A. 15 (8,6)	0,76 [0,41; 1,40]; 0,382 ^b
Blutungen (schwere UEs) ^c	368	k. A. 31 (8,4)	174	k. A. 12 (6,9)	0,86 [0,44; 1,68]; 0,652 ^b
<p>a. Vom pU wurden keine aggregierten Analysen zu immunvermittelten UEs vorgelegt, sondern nur einzelne im Rahmen der AESIs ausgewertete immunvermittelte UEs. Für diese einzeln ausgewerteten immunvermittelten UEs ist davon auszugehen, dass ausschließlich solche UEs erfasst wurden, die den Einsatz von Kortikosteroiden erforderten.</p> <p>b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, nicht stratifiziert; p-Wert: Log-Rank-Test</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>AESI: Adverse Event of special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Die Daten für immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) sind weiterhin nicht verwertbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte zu Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Die Aussage zum Zusatznutzen für die spezifischen UEs aus der Dossierbewertung A20-97 [1] ändert sich somit nicht.

2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ätiologie des HCC (viral [Hepatitis B oder C]) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß gering
<p>nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar ▪ Fatigue, Ikterus, abdominale Schwellung Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering ▪ Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich ▪ Gesundheitszustand Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich ▪ emotionale Funktion, Ernährung Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich ▪ Körperbild Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering 	
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hand-Fuß-Syndrom Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß erheblich ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Diarrhö, Bilirubin im Blut erhöht, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß gering 	
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs): keine verwertbaren Daten	
<p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.</p> <p>HCC: hepatozelluläres Karzinom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschte Ereignisse</p>	

Aus den für dieses Addendum ausgewerteten Daten ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A20-97 ein zusätzlicher positiver Effekt von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Dieser besteht in einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Gesundheitszustand. Wie bereits in der Dossierbewertung A20-97 beschrieben zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Der positive Effekt im Gesamtüberleben zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte getrennt nach Patientinnen und Patienten mit und ohne virale Ätiologie.

Insgesamt überwiegen weiterhin deutlich die positiven Effekte. Wie bereits in der Dossierbewertung A20-97 ergibt sich für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose) für Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab aus der Dossierbewertung A20-97 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-97 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose 	Sorafenib oder Lenvatinib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie des HCC: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^c
2	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B 	Best supportive Care ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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

c. In die Studie IMbrave150 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

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

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Roche Pharma AG. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1061: Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Roche Pharma AG. Zusätzliche Analysen der Studie IMbrave150 zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stand: 22.03.2021; 2021.; study B9991003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
5. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/#dossier>.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20): 1894-1905. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.