



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Atezolizumab

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	36
B.	Bewertungsverfahren	46
1.	Bewertungsgrundlagen.....	46
2.	Bewertungsentscheidung	46
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2	Nutzenbewertung	46
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	46
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
2.2.4	Therapiekosten.....	46
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	47
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	52
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	53
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	53
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	55
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	55
5.2	Stellungnahme der DGHO, DGVS.....	83
5.3	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	106

5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH	112
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	119
5.6	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	125
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	133
D.	Anlagen	139
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	139
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	151

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Oktober 2020 hat Atezolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. November 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atezolizumab (Tecentriq) gemäß Fachinformation

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe neues zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Sorafenib oder Lenvatinib

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms die Wirkstoffe Sorafenib, Mitomycin und Lenvatinib zur Verfügung.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt folgender Beschluss des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

- Lenvatinib – Beschluss vom 22. März 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde in der vorliegenden Indikation durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

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

Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms.

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.

Patientengruppe a

Laut den aktuellen Leitlinien kommt für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Gemäß der vorliegenden Evidenz zur Erstlinientherapie in diesem Anwendungsgebiet kommen sowohl Sorafenib als auch Lenvatinib als eine Standardtherapie in Betracht. Sorafenib zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo und wurde 2007 zugelassen. Für das demgegenüber noch recht neue Lenvatinib wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patienten mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie durch den G-BA festgestellt. In Leitlinien wird Lenvatinib für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms entsprechend seiner Zulassung empfohlen. Zudem weist Sorafenib laut medizinischer Fachkreise ein spezifisches, therapielimitierendes Nebenwirkungsprofil auf, von dem sich das spezifische Nebenwirkungsprofil von Lenvatinib qualitativ unterscheidet, was den Stellenwert von Lenvatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Versorgung begründet. Lenvatinib wird daher neben Sorafenib als eine weitere gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet, obwohl für Lenvatinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.

Patientengruppe b

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen in aktuellen Leitlinien kann eine systemische Therapie für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B) nicht empfohlen werden. Daher wird ausschließlich Best-Supportive-Care für Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Beschreibung der Studie IMbrave150

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der offenen, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie IMbrave150 vorgelegt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

In die globale Kohorte wurden 501 Patienten einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 336) bzw. mit Sorafenib (N = 165) im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt. Dabei wurde eine Stratifizierung nach Region (Asien ohne Japan / Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung (vorhanden / nicht vorhanden), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml), ECOG-PS (0 / 1) vorgenommen. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine chinesische Kohorte („China-Erweiterungskohorte“) mit identischem Studienprotokoll. Die chinesische Kohorte (N = 194) hat eine sehr große Überschneidung von n = 137 mit der globalen Kohorte. Lediglich 57 Patienten wurden ausschließlich in der chinesischen Kohorte ausgewertet. Die Daten der chinesischen Kohorte wurden in einem separaten Studienbericht ausgewertet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht ausschließlich die Ergebnisse der globalen Kohorte zur Ableitung des Zusatznutzens mit der Begründung heran, dass die zusätzlichen 57 Patienten der „China-Erweiterungskohorte“ kein Bestandteil der Daten für die EMA-Zulassung gewesen sind. Die IQWiG-Nutzenbewertung betrachtet die Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht Teil der globalen Kohorte sind (n = 57) als eine relevante Teilpopulation der Studie IMbrave150. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier entsprechende zusammenfassende Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten vorgelegt, in die alle in die Studie IMbrave150 eingeschlossenen Patienten eingehen (Gesamtpopulation: 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind). Diese Analysen wurden in die Nutzenbewertung einbezogen.

Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod.

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

In der globalen Kohorte liegen zu folgenden Datenschnitten Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitt vom 29.08.2019: primäre Analyse des PFS und finale Analyse des Gesamtüberlebens

- 3-Monate-Sicherheitsupdate der FDA vom 29.11.2019; nur Auswertungen zu UEs
- 2. Datenschnitt vom 31.08.2020: Analyse u. a. des Gesamtüberlebens und PFS im Rahmen der Zulassung auf Verlangen der EMA

In der chinesischen Kohorte liegen zu folgendem Datenschnitt Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitt vom 29.08.2019: Analyse des PFS (geplant zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS in der globalen Kohorte)

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren Daten zum Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation (501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten aus der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind) der Studie IMbrave150 zum Datenschnitt 31.08.2020 nachgereicht. Damit erfolgt die Nutzenbewertung grundsätzlich auf Basis der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten (Gesamtpopulation: 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind) der Studie IMbrave150.

Zum PD-L1-Expressionsstatus

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen in Bezug auf die PD-L1-Expression vorgelegt. Eine explorative PD-L1-Expressionsanalyse von 40 % der Patienten aus der IMbrave150-Studie deutet an, dass die Patienten mit höherer PD-L1-Expression (≥ 1 %) bezüglich der Wirksamkeit stärker profitieren als Patienten mit negativem PD-L1-Expressions-Status (< 1 %). Die EMA weist im EPAR² diesbezüglich darauf hin, dass aus dieser explorativen Analyse keine zuverlässigen Schlussfolgerungen abgeleitet werden können, weil nur von 40 % der Patienten entsprechende Biopsien zur Verfügung stehen und fordert daher weitere Auswertungen der Wirksamkeitsdaten nach PD-L1-Expressionsstatus von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Vor dem Hintergrund des bekannten prädiktiven Stellenwerts der PD-L1-Expression für eine Behandlung mit Atezolizumab in anderen Anwendungsgebieten, wären diesebezügliche Daten wünschenswert gewesen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

² European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: Tecentriq. 17. September 2020, Seiten 122 und 123

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Mortalität

Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.

Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund, dass insgesamt aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IMbrave150 vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für die Patienten der Gesamtpopulation der Studie.

Durch eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC war in der Studie IMbrave150 präspezifiziert; als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung wurde das Merkmal Ätiologie des HCC nicht herangezogen.

Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC wurde in der Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet und zeigte sich darüber hinaus in keinem weiteren Endpunkt.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien v1.1.

Das PFS war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie IMbrave150 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte

Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie IMbrave150 durch die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

Für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö des EORTC QLQ-C30, die Symptomskalen Ikterus, abdominale Schwellung des EORTC QLQ-HCC18 und die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Die Symptomskala Schmerz wird sowohl über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 als auch den –HCC18 erhoben. Für beide Symptomskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für die Symptomskalen Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskala Fieber des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine relevante Verbesserung in der Symptomatik durch positive Effekte auf viele Endpunkte unter der Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie IMbrave150 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Responderanalyse zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte nachgereicht. Auch diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigt sich bezüglich dieses Responsekriteriums für den Endpunkt Gesundheitszustand ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein bedeutsamer Vorteil vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMbrave150 mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 ermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den EORTC QLQ-C30 und –HCC18 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte vor. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den globalen Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie die Funktionsskalen Körperbild und Ernährung des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für die Funktionsskala Sexualeben des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib ableiten.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte zu Nebenwirkungen erfolgte für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) bzw. zuzüglich 30 Tage für weitere UEs.

Unerwünschten Ereignisse (UE)

In der Studie IMbrave150 haben im Interventionsarm 98,1 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 98,3 % der Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Immunvermittelte UEs und Blutungen

Für immunvermittelte UEs liegt keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor, sondern lediglich Ergebnisse für einzelne immunvermittelte UEs für Atezolizumab, welche für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Eine abschließende Beurteilung der immunvermittelten UEs ist daher nicht möglich.

Für die Endpunkte zu Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hand-Fuß-Syndrom

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Alopezie, Diarrhö und Bilirubin im Blut erhöht und für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Für eine vollständige Bewertung der Nebenwirkungen wäre eine für die Nutzenbewertung geeignete zusammenfassende Analyse der immunvermittelten Nebenwirkungen erforderlich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib in der Population der Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie IMbrave150 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich relevante Verbesserungen in der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-HCC18) durch positive Effekte auf viele Endpunkte und im Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) unter Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls positive Effekte der Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib, welche für die patientenberichteten Endpunkte globalen Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, Körperbild und Ernährung beobachtet wurden. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein bedeutsamer Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Atezolizumab + Bevacizumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Phase-III-Studie IMbrave-150.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen Unsicherheiten bezüglich des Effektes von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Ätiologie des HCC“.

Für die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt aufgrund des großen Ausmaßes der in sehr vielen Einzelitems der EORTC-Fragebögen gezeigten positiven Effekte eine hohe Aussagesicherheit vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen trägt insbesondere bei dem Abbruch wegen UEs das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential bei. Zudem fehlen für eine vergleichende Nutzenbewertung geeignete Auswertungen zu immunvermittelten Nebenwirkungen, was die Aussagesicherheit zur Wertung der Nebenwirkungen herabsetzt.

In der Gesamtbetrachtung wird trotz der benannten Unsicherheiten die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Hinweis eingestuft.

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie liegen keine Daten vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes mit dem Wirkstoff Atezolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie
- b) erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Patientenpopulation a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Sorafenib oder Lenvatinib

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT IMbrave150 vor, in der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab mit Sorafenib verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich relevante Verbesserungen in der Symptomatik durch positive Effekte auf viele Endpunkte und im Gesundheitszustand unter Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein bedeutsamer Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Atezolizumab + Bevacizumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib fest.

Es kann in Bezug auf die Aussagesicherheit trotz Unsicherheiten ein Hinweis abgeleitet werden.

Insgesamt wird somit für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Patientenpopulation b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Best-Supportive-Care

Es liegen aus der Studie IMbrave150 keine Daten vor, auf deren Basis die Bewertung der Patientenpopulation vorgenommen werden kann.

Somit ist ein Zusatznutzen für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG sowie im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Angaben zugrunde gelegt.

Die in der Dossierbewertung angegebene Spanne der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation (1.712 bis 4.390 Patienten) liegt etwas niedriger als jene im vorherigen Verfahren zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet (2.438 bis 4.785 Patienten). Dies liegt im Wesentlichen am niedrigeren Anteil der Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom und an der deutlich niedrigeren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C. Außerdem wurden im Lenvatinib-Verfahren zwar die neu erkrankten Patienten aus den Vorjahren nicht berücksichtigt, jedoch die Obergrenze auf Basis der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Betrachtungsjahres berechnet.

Die Untergrenze in der Bewertung zu Lenvatinib wurde aufgrund methodischer Mängel als unterschätzt bewertet. Im vorliegenden Verfahren zu Atezolizumab werden diese Mängel durch die Berücksichtigung der progredienten Patientengruppe aus den Vorjahren behoben. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für den Anteil der Betroffenen mit HCC aktuellere Angaben zugrunde.

Mit den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Angaben zu den Patientenzahlen wird eine breitere Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C (24,3 % bis 46,0 %) berücksichtigt. Damit wird der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen. Es ergibt sich eine höhere Obergrenze (4.961 Patienten) und insgesamt eine breitere Spanne für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zusammenfassend stellt die ermittelte Untergrenze der Patienten eine plausible Schätzung als im Verfahren zu Lenvatinib dar. Durch die Verwendung der breiteren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C ergibt sich eine höhere Obergrenze, die in der Größenordnung der im Dossier zu Lenvatinib angegebenen Obergrenze liegt.

Insgesamt liegen Unter- und Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass.

Das Schulungsmaterial und der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

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

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Patientenpopulation b)				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sorafenib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	17,4	17,4 x 1.200 mg
Bevacizumab	15 mg/kg = 1.155 mg	1.155 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
Patientenpopulation b)					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	17,4	17,4 x 1.200 mg
Bevacizumab	15 mg/kg = 1.155 mg	1.155 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Lenvatinib	12 mg	12 mg	3 x 4 mg	365	1.095 x 4 mg
Sorafenib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1.460 x 200 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atezolizumab 1.200 mg	1 IFK	4.128,95 €	1,77 €	232,53 €	3.894,65 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.553,06 €	1,77 €	85,42 €	1.465,87 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1.626,28 €	1,77 €	89,60 €	1.534,91 €
Sorafenib 200 mg	112 FTA	4.874,38 €	1,77 €	275,10 €	4.597,51 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur

Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 23. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. November 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. April 2021 20. April 2021 04. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues
Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit
Bevacizumab)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 02. April 2020 zuletzt geändert am 04. Juni 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 23.07.2021 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Oktober 2020):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Sorafenib oder Lenvatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben; In der Subgruppenanalyse zeigt sich eine Effektmodifikation in Abhängigkeit davon, ob eine virale oder nicht virale Ätiologie des HCC vorliegt: für die Patienten mit viraler Ätiologie zeigt sich ein Vorteil im Gesamtüberleben während sich für die Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein Vorteil im Gesamtüberleben zeigt.
Morbidität	↑↑	Vorteile in vielen Endpunkten der Symptomatik und im Endpunkt Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten Körperbild, Ernährung, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive, soziale Funktion
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-97) und dem Addendum (A20-97) sofern nicht anders indiziert.

Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab **vs.** Sorafenib
 Studiendesign: offene randomisierte kontrollierte Phase III-Studie

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 31.08.2020)					
Gesamtpopulation ^p	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 ^c AD: 6,0 Monate
Subgruppen nach Ätiologie des HCC					
Hepatitis B	200	19,1 [16,3; n. b.] 86 (52,4)	91	12,7 [7,4; 16,9] 54 (59,3)	0,58 [0,42; 0,13] 0,001 AD: 6,4 Monate
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 AD: 11,5 Monate
Viral (Hepatitis B oder C)					0,53 [0,40; 0,71] ^d < 0,001 ^d
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 ^e
					Interaktion: 0,035 ^o

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überlebenⁿ (Datenschnitt vom 29.08.2019)					
Globale Kohorte ^p	336	6,8 [5,8; 8,3] 197 (58,6)	165	4,3 [4,0; 5,6] 109 (66,1)	0,59 [0,47; 0,76] < 0,0001 AD: 2,5 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^f (Datenschnitt vom 29.08.2019))					
Fatigue	375	2,10 [1,48; 2,20] 253 (67,5)	183	1,45 [1,08; 1,51] 129 (70,5)	0,71 [0,57; 0,89] 0,002 ^c AD: 0,65 Monate
Übelkeit und Erbrechen	375	14,29 [8,31; n.b.] 144 (38,4)	183	4,60 [3,48; 5,62] 88 (48,1)	0,49 [0,37; 0,64] <0,001 ^c AD: 9,69 Monate
Schmerzen	375	3,48 [2,79; 4,27] 234 (62,4)	183	1,58 [1,31; 2,33] 119 (65,0)	0,62 [0,49; 0,79] < 0,001 ^c AD: 1,9 Monate
Dyspnoe	375	9,66 [6,67; 11,93] 162 (43,2)	183	4,17 [2,27; 5,32] 91 (49,7)	0,59 [0,45; 0,78] < 0,001 ^c AD: 5,49 Monate
Schlaflosigkeit	375	7,16 [5,55; 9,43] 175 (46,7)	183	4,86 [3,48; 6,97] 80 (43,7)	0,79 [0,60; 1,04] 0,096 ^c
Appetitverlust	375	6,28 [4,76; 8,51] 197 (52,5)	183	3,02 [2,14; 3,98] 108 (59,0)	0,57 [0,45; 0,73] < 0,001 ^c AD: 3,18 Monate
Obstipation	375	11,30 [9,69; n.b.] 140 (37,3)	183	4,17 [2,76; 6,08] 83 (45,4)	0,48 [0,36; 0,64] < 0,001 ^c AD: 7,13 Monate
Diarrhoe	375	10,71 [7,98; n.b.] 148 (39,5)	183	2,83 [2,10; 3,52] 103 (56,3)	0,34 [0,26; 0,44] <0,001 ^c AD: 7,88 Monate

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-HCC18 – Symptomskalen^f (Datenschnitt vom 29.08.2019))					
Fatigue	375	2,33 [2,07; 3,52] 238 (63,5)	183	1,41 [0,85; 1,58] 126 (68,9)	0,64 [0,51; 0,81] < 0,001 ^c AD: 0,92 Monate
Ikterus	375	4,21 [3,52; 5,55] 203 (54,1)	183	2,14 [1,58; 3,48] 103 (56,3)	0,66 [0,52; 0,85] 0,001 ^c AD: 2,07 Monate
Schmerz	375	4,83 [3,84; 5,59] 205 (54,7)	183	3,45 [2,10; 4,86] 98 (53,6)	0,71 [0,55; 0,91] 0,006 ^c AD: 1,38 Monate
Fieber	375	5,55 [3,91; 7,75] 192 (51,2)	183	4,17 [3,02; 7,29] 86 (47,0)	0,87 [0,67; 1,13] 0,297 ^c
Abdominale Schwellung	375	9,69 [7,62; 11,04] 159 (42,4)	183	5,52 [3,29; n. b.] 69 (37,7)	0,61 [0,46; 0,82] 0,001 ^c AD: 4,17 Monate
Gesundheitszustand^g (EQ-5D VAS (Datenschnitt vom 29.08.2019))					
≥ 10 Punkte	375	4,21 [3,52; 6,21] 213 (56,8)	183	1,64 [1,45; 3,02] 115 (62,8)	0,57 [0,45; 0,872] < 0,001 ^c AD: 2,57 Monate
≥ 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 ^c AD: 6,3 Monate

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen^g (Datenschnitt vom 29.8.2019)					
Globaler Gesundheitsstatus	375	3,52 [2,73; 4,21] 222 (59,2)	183	1,48 [1,38; 2,17] 119 (65,0)	0,62 [0,49; 0,78] < 0,001 ^c AD: 2,04 Monate
Körperliche Funktion	375	4,53 [3,58; 6,24] 212 (56,5)	183	2,10 [1,48; 3,48] 111 (60,7)	0,63 [0,50; 0,81] < 0,001 ^c AD: 2,43 Monate
Rollenfunktion	375	4,17 [3,12; 4,86] 222 (59,2)	183	1,61 [1,41; 2,14] 126 (68,9)	0,60 [0,47; 0,75] < 0,001 ^c AD: 2,56 Monate
Emotionale Funktion	375	n. e. [11,70; n. b.] 129 (34,4)	183	4,86 [2,86; 7,06] 90 (49,2)	0,45 [0,34; 0,59] < 0,001 ^c
Kognitive Funktion	375	4,57 [3,48; 9,00] 195 (52,0)	183	2,83 [1,87; 4,17] 102 (55,7)	0,66 [0,52; 0,85] 0,002 ^c AD: 1,74 Monate
Soziale Funktion	375	3,61 [2,79; 4,57] 222 (59,2)	183	2,10 [1,48; 2,83] 116 (63,4)	0,64 [0,50; 0,80] < 0,001 ^c AD: 1,51 Monate
EORTC QLQ-HCC18 – Funktionsskalen^f (Datenschnitt vom 29.8.2019)					
Körperbild	375	3,58 [2,83; 4,90] 227 (60,5)	183	2,53 [1,84; 3,61] 104 (56,8)	0,79 [0,62; 1,00] 0,0495 ^c AD: 1,05 Monate
Ernährung	375	5,65 [4,21; 7,16] 197 (52,5)	183	2,17 [1,61; 3,02] 117 (63,9)	0,49 [0,39; 0,62] < 0,001 ^c AD: 3,48 Monate
Sexualleben	375	n. e. [10,15; n. b.] 142 (37,9)	183	6,74 [5,49; n. b.] 63 (34,4)	0,85 [0,63; 1,15] 0,286 ^c

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 29.11.2019 (globale Kohorte) und Datenschnitt vom 29.08.2019 (Kohorte in China))

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	368	k. A. 361 (98,1)	174	k. A. 171 (98,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51] 0,570 ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01] 0,065 ^h
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79] 0,815 ^h
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	Keine verwertbaren Daten ^{j,k}				
Blutungen (UEs)	368	k. A. 97 (26,4)	174	k. A. 32 (18,4)	1,16 [0,78; 1,73] 0,473 ^h
Blutungen (SUEs)	368	k. A. 36 (9,8)	174	k. A. 15 (8,6)	0,76 [0,41; 1,40] 0,382 ^h
Blutungen (schwere UEs)	368	k. A. 31 (8,4)	174	k. A. 12 (6,9)	0,86 [0,44; 1,68] 0,652 ^h
Hand-Fuß-Syndrom ^l (PT, schwere UEs)	368	k. A. 0 (0)	174	k. A. 15 (8,6)	- ^m ; < 0,001 ^h
Alopezie (PT, UEs)	368	k. A. 4 (1,1)	174	k. A. 24 (13,8)	0,06 [0,02; 0,17] < 0,001 ^h

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Diarrhö (PT, schwere UEs)	368	k. A. 9 (2,4)	174	k. A. 9 (5,2)	0,35 [0,14; 0,90] 0,023 ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	368	k. A. 18 (4,9)	174	k. A. 15 (8,6)	0,42 [0,21; 0,82] 0,009 ^h
Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs)	368	k. A. 12 (3,3)	174	k. A. 10 (5,7)	0,42 [0,18; 0,99] 0,041 ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	368	k. A. 35 (9,5)	174	k. A. 21 (12,1)	0,56 [0,33; 0,94] 0,028 ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	368	k. A. 15 (4,1)	174	k. A. 7 (4,0)	0,44 [0,20; 0,99] 0,041 ^h
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	368	k. A. 26 (7,1)	174	k. A. 3 (1,7)	3,60 [1,10; 11,83] 0,024 ^h

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Darin enthalten sind 137 Patienten, die auch in der Kohorte in China enthalten sind.

^c Effektschätzung und 95 %-KI aus einem 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 via stratifizierten Log-Rank-Test

^d eigene Berechnung der Metaanalyse

^e Effektschätzung und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert via Log-Rank-Test

^f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

^g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

^h Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert via unstratifiziertem Log-Rank-Test

ⁱ Als Ereignis wurden UEs gezählt, die den Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente zur Folge hatten.

^j Es ist unklar, welche Operationalisierungen hinter den vom pU vorgelegten AESIs stehen.

^k Vom pU wurden keine aggregierten Analysen zu immunvermittelten UEs vorgelegt, sondern nur einzelne im Rahmen der AESI ausgewertete immunvermittelte UEs.

^l PT Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom der MedDRA

^m Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

ⁿ Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^o p-Wert zum Interaktionstest des pU gemäß der ursprünglichen Einteilung der Subgruppen

^p 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig in der globalen Kohorte sind

Verwendete Abkürzungen:

AESI: adverse events of special interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

ca. 1.300 bis 3.770 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

ca. 410 bis 1.200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass.

Das Schulungsmaterial und der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67.766,91 €
Bevacizumab	76.518,41 €
Gesamt:	144.285,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lenvatinib	56.024,22 €
Sorafenib	59.931,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67.766,91 €
Bevacizumab	76.518,41 €
Gesamt:	144.285,32 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Atezolizumab
(neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom,
Kombination mit Bevacizumab)**

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 2. April 2020, der zuletzt am 4. Juni 2020 geändert worden ist, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Oktober 2020):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

– Sorafenib oder Lenvatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen



b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

– Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben; In der Subgruppenanalyse zeigt sich eine Effektmodifikation in Abhängigkeit davon, ob eine virale oder nicht virale Ätiologie des HCC vorliegt: für die Patienten mit viraler Ätiologie zeigt sich ein Vorteil im Gesamtüberleben während sich für die Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein Vorteil im Gesamtüberleben zeigt.
Morbidität	↑ ↑	Vorteile in vielen Endpunkten der Symptomatik und im Endpunkt Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑ ↑	Vorteile in den Endpunkten Körperbild, Ernährung, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive, soziale Funktion
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑ ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓ ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studiendesign: offene randomisierte kontrollierte Phase III-Studie

Mortalität

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 31. August 2020)					
Gesamtpopulation ^P	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 ^c AD: 6,0 Monate
Subgruppen nach Ätiologie des HCC					
Hepatitis B	200	19,1 [16,3; n. b.] 86 (52,4)	91	12,7 [7,4; 16,9] 54 (59,3)	0,58 [0,42; 0,13] 0,001 AD: 6,4 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-97) und dem Addendum (A20-97) sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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 AD: 11,5 Monate
Viral (Hepatitis B oder C)					0,53 [0,40; 0,71] ^d < 0,001 ^d
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 ^e
					Interaktion: 0,035 ^o

Morbidität

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Progressionsfreies Überlebenⁿ (Datenschnitt vom 29. August 2019)

Globale Kohorte ^b	336	6,8 [5,8; 8,3] 197 (58,6)	165	4,3 [4,0; 5,6] 109 (66,1)	0,59 [0,47; 0,76] < 0,0001 AD: 2,5 Monate
------------------------------	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	--

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^f (Datenschnitt vom 29. August 2019))

Fatigue	375	2,10 [1,48; 2,20] 253 (67,5)	183	1,45 [1,08; 1,51] 129 (70,5)	0,71 [0,57; 0,89] 0,002 ^c AD: 0,65 Monate
Übelkeit und Erbrechen	375	14,29 [8,31; n. b.] 144 (38,4)	183	4,60 [3,48; 5,62] 88 (48,1)	0,49 [0,37; 0,64] < 0,001 ^c AD: 9,69 Monate
Schmerzen	375	3,48 [2,79; 4,27] 234 (62,4)	183	1,58 [1,31; 2,33] 119 (65,0)	0,62 [0,49; 0,79] < 0,001 ^c AD: 1,9 Monate
Dyspnoe	375	9,66 [6,67; 11,93] 162 (43,2)	183	4,17 [2,27; 5,32] 91 (49,7)	0,59 [0,45; 0,78] < 0,001 ^c AD: 5,49 Monate
Schlaflosigkeit	375	7,16 [5,55; 9,43] 175 (46,7)	183	4,86 [3,48; 6,97] 80 (43,7)	0,79 [0,60; 1,04] 0,096 ^c
Appetitverlust	375	6,28 [4,76; 8,51] 197 (52,5)	183	3,02 [2,14; 3,98] 108 (59,0)	0,57 [0,45; 0,73] < 0,001 ^c AD: 3,18 Monate



Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Obstipation	375	11,30 [9,69; n. b.] 140 (37,3)	183	4,17 [2,76; 6,08] 83 (45,4)	0,48 [0,36; 0,64] < 0,001 ^c AD: 7,13 Monate
Diarrhoe	375	10,71 [7,98; n. b.] 148 (39,5)	183	2,83 [2,10; 3,52] 103 (56,3)	0,34 [0,26; 0,44] < 0,001 ^c AD: 7,88 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-HCC18 – Symptomskalen^f (Datenschnitt vom 29. August 2019))					
Fatigue	375	2,33 [2,07; 3,52] 238 (63,5)	183	1,41 [0,85; 1,58] 126 (68,9)	0,64 [0,51; 0,81] < 0,001 ^c AD: 0,92 Monate
Ikterus	375	4,21 [3,52; 5,55] 203 (54,1)	183	2,14 [1,58; 3,48] 103 (56,3)	0,66 [0,52; 0,85] 0,001 ^c AD: 2,07 Monate
Schmerz	375	4,83 [3,84; 5,59] 205 (54,7)	183	3,45 [2,10; 4,86] 98 (53,6)	0,71 [0,55; 0,91] 0,006 ^c AD: 1,38 Monate
Fieber	375	5,55 [3,91; 7,75] 192 (51,2)	183	4,17 [3,02; 7,29] 86 (47,0)	0,87 [0,67; 1,13] 0,297 ^c
Abdominale Schwellung	375	9,69 [7,62; 11,04] 159 (42,4)	183	5,52 [3,29; n. b.] 69 (37,7)	0,61 [0,46; 0,82] 0,001 ^c AD: 4,17 Monate
Gesundheitszustand^g (EQ-5D VAS (Datenschnitt vom 29. August 2019))					
≥ 10 Punkte	375	4,21 [3,52; 6,21] 213 (56,8)	183	1,64 [1,45; 3,02] 115 (62,8)	0,57 [0,45; 0,872] < 0,001 ^c AD: 2,57 Monate
≥ 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 ^c AD: 6,3 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen^g (Datenschnitt vom 29. August 2019)					
Globaler Gesundheitsstatus	375	3,52 [2,73; 4,21] 222 (59,2)	183	1,48 [1,38; 2,17] 119 (65,0)	0,62 [0,49; 0,78] < 0,001 ^c AD: 2,04 Monate



Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Körperliche Funktion	375	4,53 [3,58; 6,24] 212 (56,5)	183	2,10 [1,48; 3,48] 111 (60,7)	0,63 [0,50; 0,81] < 0,001 ^c AD: 2,43 Monate
Rollenfunktion	375	4,17 [3,12; 4,86] 222 (59,2)	183	1,61 [1,41; 2,14] 126 (68,9)	0,60 [0,47; 0,75] < 0,001 ^c AD: 2,56 Monate
Emotionale Funktion	375	n. e. [11,70; n. b.] 129 (34,4)	183	4,86 [2,86; 7,06] 90 (49,2)	0,45 [0,34; 0,59] < 0,001 ^c
Kognitive Funktion	375	4,57 [3,48; 9,00] 195 (52,0)	183	2,83 [1,87; 4,17] 102 (55,7)	0,66 [0,52; 0,85] 0,002 ^c AD: 1,74 Monate
Soziale Funktion	375	3,61 [2,79; 4,57] 222 (59,2)	183	2,10 [1,48; 2,83] 116 (63,4)	0,64 [0,50; 0,80] < 0,001 ^c AD: 1,51 Monate

EORTC QLQ-HCC18 – Funktionsskalen^f (Datenschnitt vom 29. August 2019)

Körperbild	375	3,58 [2,83; 4,90] 227 (60,5)	183	2,53 [1,84; 3,61] 104 (56,8)	0,79 [0,62; 1,00] 0,0495 ^c AD: 1,05 Monate
Ernährung	375	5,65 [4,21; 7,16] 197 (52,5)	183	2,17 [1,61; 3,02] 117 (63,9)	0,49 [0,39; 0,62] < 0,001 ^c AD: 3,48 Monate
Sexualleben	375	n. e. [10,15; n. b.] 142 (37,9)	183	6,74 [5,49; n. b.] 63 (34,4)	0,85 [0,63; 1,15] 0,286 ^c

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 29. November 2019 (globale Kohorte) und Datenschnitt vom 29. August 2019 (Kohorte in China))

Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	368	k. A. 361 (98,1)	174	k. A. 171 (98,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51] 0,570 ^h



Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01] 0,065 ^h
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79] 0,815 ^h
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	Keine verwertbaren Daten ^{i, k}				
Blutungen (UEs)	368	k. A. 97 (26,4)	174	k. A. 32 (18,4)	1,16 [0,78; 1,73] 0,473 ^h
Blutungen (SUEs)	368	k. A. 36 (9,8)	174	k. A. 15 (8,6)	0,76 [0,41; 1,40] 0,382 ^h
Blutungen (schwere UEs)	368	k. A. 31 (8,4)	174	k. A. 12 (6,9)	0,86 [0,44; 1,68] 0,652 ^h
Hand-Fuß-Syndrom ^l (PT, schwere UEs)	368	k. A. 0 (0)	174	k. A. 15 (8,6)	– ^m ; < 0,001 ^h
Alopezie (PT, UEs)	368	k. A. 4 (1,1)	174	k. A. 24 (13,8)	0,06 [0,02; 0,17] < 0,001 ^h
Diarrhö (PT, schwere UEs)	368	k. A. 9 (2,4)	174	k. A. 9 (5,2)	0,35 [0,14; 0,90] 0,023 ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	368	k. A. 18 (4,9)	174	k. A. 15 (8,6)	0,42 [0,21; 0,82] 0,009 ^h
Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs)	368	k. A. 12 (3,3)	174	k. A. 10 (5,7)	0,42 [0,18; 0,99] 0,041 ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	368	k. A. 35 (9,5)	174	k. A. 21 (12,1)	0,56 [0,33; 0,94] 0,028 ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	368	k. A. 15 (4,1)	174	k. A. 7 (4,0)	0,44 [0,20; 0,99] 0,041 ^h
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	368	k. A. 26 (7,1)	174	k. A. 3 (1,7)	3,60 [1,10; 11,83] 0,024 ^h

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Darin enthalten sind 137 Patienten, die auch in der Kohorte in China enthalten sind.

c Effektschätzung und 95 %-KI aus einem 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 via stratifizierten Log-Rank-Test

d eigene Berechnung der Metaanalyse

e Effektschätzung und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert via Log-Rank-Test



- f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
- g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
- h Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert via unstratifiziertem Log-Rank-Test
- i Als Ereignis wurden UEs gezählt, die den Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente zur Folge hatten.
- j Es ist unklar, welche Operationalisierungen hinter den vom pU vorgelegten AESIs stehen.
- k Vom pU wurden keine aggregierten Analysen zu immunvermittelten UEs vorgelegt, sondern nur einzelne im Rahmen der AESI ausgewertete immunvermittelte UEs.
- l PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom der MedDRA
- m Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar
- n Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- o p-Wert zum Interaktionstest des pU gemäß der ursprünglichen Einteilung der Subgruppen
- p 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig in der globalen Kohorte sind

Verwendete Abkürzungen:

AESI: adverse events of special interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

ca. 1 300 bis 3 770 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

ca. 410 bis 1 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecentriq (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Atezolizumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Atezolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass.

Das Schulungsmaterial und der Patientenpass enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 766,91 €
Bevacizumab	76 518,41 €
Gesamt:	144 285,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lenvatinib	56 024,22 €
Sorafenib	59 931,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab	67 766,91 €
Bevacizumab	76 518,41 €
Gesamt:	144 285,32 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Komb



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atezolizumab
- **Handelsname:** Tecentriq
- **Therapeutisches Gebiet:** Hepatozelluläres Karzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-603)

Modul 1

(PDF 278.29 kB)

Modul 2

(PDF 934.90 kB)

Modul 3

(PDF 1019.15 kB)

Modul 4

(PDF 726.47 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3.58 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Komb Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq®)

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Sorafenib oder Lenvatinib

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: September 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2.53 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2020-12-01-D-603*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombi
Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.04.2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Atezolizomab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.03.2021
DGHO, DGVS	22.03.2021
Bayer Vital GmbH	09.03.2021
Eisai GmbH	12.03.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.03.2021
AstraZeneca GmbH	22.03.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	22.03.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Buhck, Hr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Daniels-Trautner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Enderlein, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Zortel, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO						
Sinn, Fr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS) / Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)						
Bitzer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Vogel, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Dintsios, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Beinhauer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Peters, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roxlau, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja

MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hohenberger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gröbner, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®) in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor. In Deutschland tritt es im weltweiten Vergleich relativ selten auf, führt aber aufgrund der anhaltend schlechten Prognose zu fast 8.000 Todesfällen pro Jahr und zählt somit zu den häufigsten Krebstodesursachen (1). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei circa 70 Jahren für Männer und circa 72 Jahren für Frauen (2).</p> <p>HCC-Patienten befinden sich bei Erstdiagnose zu 60 – 80 % bereits in einem intermediären oder fortgeschrittenen Stadium, in welchem lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen (3–5). In diesem Therapiesegment standen vor Zulassung der Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab (Atezo + Bev) die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Sorafenib und Lenvatinib als zugelassene Erstlinientherapien zur Verfügung. Sorafenib wurde in der bisherigen deutschen S3-Leitlinie empfohlen und gilt seit zehn Jahren als Therapiestandard (6); die zurzeit in der Konsultationsfassung vorliegende neue S3-Leitlinie empfiehlt in erster Linie Atezo + Bev und – lediglich bei Kontraindikationen gegen dieses Schema – neben Sorafenib auch Lenvatinib (7).</p> <p>Die TKI Sorafenib und Lenvatinib sind mit einem Gesamtüberleben (OS) von lediglich etwa einem Jahr nur begrenzt wirksam, und die Toxizität der Behandlung mit dieser Wirkstoffklasse ist bekanntermaßen hoch und häufig therapielimitierend.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend wurde seit der Zulassung von Sorafenib vor 15 Jahren in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien versucht, Wirkstoffe oder Kombinationen mit einem günstigeren Nutzen-Risiko-Profil zu identifizieren; dies gelang vor der Studie IMbrave150 allerdings in keinem einzigen Fall.</p> <p>Mit der Zulassung von Atezo + Bev steht nun erstmals eine erheblich wirksamere und dabei auch deutlich besser verträgliche Alternative zu den zugelassenen TKI zur Verfügung. Diese Kombination wurde weltweit als Durchbruch in der Therapie des HCC eingestuft und fand entsprechend schnell (teilweise sogar deutlich vor der Zulassung) Eingang in die relevanten Therapieleitlinien. Sie weist in allen vier Domänen des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit) klinisch höchst relevante und statistisch signifikante Vorteile auf, die in der Gesamtschau einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib ergeben.</p> <p>Roche begrüßt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung vom 1.3.2021 den medizinischen Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Atezo + Bev grundsätzlich anerkennt (8). Allerdings stellt das IQWiG lediglich in der Teilpopulation von Patienten mit viraler Ätiologie des HCC einen „erheblichen“ Zusatznutzen fest und trägt damit dem therapeutischen Durchbruch, der mit der Einführung der Kombination von Atezo + Bev erzielt wurde, aus Sicht von Roche nicht ausreichend Rechnung. In der Gesamtpopulation der Studie sowie in der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilpopulation mit nicht-viraler Ätiologie finden sich – auch nach Einschätzung des IQWiG – in den Domänen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit Vorteile von einem „bis zu erheblichen“ Ausmaß; die Endpunkt-übergreifende Bewertung eines lediglich „beträchtlichen“ Zusatznutzens bei Patienten mit nicht-viraler Ätiologie des HCC (trotz mehrerer Endpunkte mit „erheblichem“ Nutzensausmaß) wird nicht begründet und beruht auf einer nicht weiter erläuterten Abwägung von Wirksamkeit und Verträglichkeit, wozu im Folgenden noch detaillierter Stellung genommen wird.</p> <p>Insgesamt steht Roche nach wie vor auf dem Standpunkt, dass für alle Patienten mit Child-Pugh-Klasse A oder keiner Leberzirrhose (entsprechend „Fragestellung 1“) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festzustellen ist.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhaltsverzeichnis der Stellungnahme</p> <p>Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte aus dem IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab), die aus Sicht der Roche Pharma AG durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten. Hierbei handelt es sich um:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abhängigkeit der Bewertung des Zusatznutzens von der Ätiologie 6 2. Endpunkt-übergreifende Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit nicht-viraler Ätiologie des HCC als „beträchtlich“ 14 3. Ablehnung der vorgelegten Responderanalysen zum subjektiven Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS 19 4. Zusammenfassung der Globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte 20 5. Unterschätzung der Obergrenze der GKV-Zielpopulation 21 6. Aus Transparenzgründen nachgereichte Daten 22 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 21-28 etc.	<p>1) Abhängigkeit der Bewertung des Zusatznutzens von der Ätiologie</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG definiert getrennt zu bewertende Teilpopulationen in Abhängigkeit von der Ätiologie des HCC (virale vs. nicht-virale Genese). Die getrennte Bewertung der Teilpopulationen ist aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Konsistenz eines Subgruppeneffektes ist eine wichtige Voraussetzung für die inhaltliche Interpretation. In allen durchgeführten Subgruppenanalysen fand sich keine konsistente Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC. Der einzige positive Interaktionstest wurde im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet. Die korrespondierenden Parameter objektive Ansprechrates (ORR) und progressionsfreies Überleben (PFS) zeigten keinen bzw. einen schwächer ausgeprägten Unterschied in Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen einer viralen Genese des HCC. Darüber hinaus war die Studie nicht für Subgruppenanalysen konzipiert. Es ist nicht hinreichend sichergestellt, dass prognostisch relevante Parameter der Patienten unterschiedlicher Ätiologie-Subgruppen in den Studienarmen gleich verteilt sind, und in der Tat finden sich in einigen wichtigen Punkten</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie „Mortalität“ Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass insgesamt aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IMbrave150 vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für die Patienten der Gesamtpopulation der Studie.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bedeutsame Unterschiede (s. u.). Roche plädiert daher für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten Studienpopulation, unabhängig von der Ätiologie des HCC.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>a) <i>Einwand gegen die Definition einer Teilpopulation „nicht-virale Genese“</i></p> <p>Die Bewertung der Patienten mit nicht-viraler Genese als Teilpopulation ist nicht sachgemäß, da diese lediglich die Abwesenheit einer viralen Ursache als Gemeinsamkeit hat. Zudem konnten bei Patienten mit nachgewiesener viraler Ätiologie auch zusätzliche nicht-virale Ätiologien vorliegen. Die Pathogenese und Prognose des HCC auf nicht-viraler Grundlage ist komplex und weist deutliche Unterschiede z. B. zwischen nicht-alkoholischer und alkoholischer Genese der Steatohepatitis sowie anderen Ätiologien auf (9). Auch die – im Hinblick auf das Ansprechen des Tumors auf eine Immuntherapie besonders bedeutsamen – genomischen und immunologischen Eigenschaften von nicht-viral verursachten HCC weisen erhebliche Unterschiede auf (10). Darüber hinaus ist die</p>	<p>Durch eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC war in der Studie IMbrave150 präspezifiziert; als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung wurde das Merkmal Ätiologie des HCC nicht herangezogen.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC wurde in der Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet und zeigte sich darüber hinaus in keinem weiteren Endpunkt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen.</p> <p>Aus der „Gesamtbewertung“: „...In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anamnestische Abgrenzung der Ätiologien, besonders z. B. im Hinblick auf unbemerkte Aufnahme von Toxinen, häufig unpräzise.</p> <p><i>b) Methodische Einwände gegen die getrennte Bewertung</i></p> <p>In allen durchgeführten Subgruppenanalysen zur Ätiologie des HCC gab es keine konsistente Effektmodifikation. Lediglich in der explorativen Analyse (2. Datenschnitt vom 31. August 2020) wurde ein positiver Interaktionstest beim Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet. Bei keinem anderen korrespondierenden Wirksamkeits-Endpunkt lag ein vergleichbarer Effekt vor. Weiterhin gab es keinen anderen positiven Interaktionstest. Insgesamt gab es weniger positive Interaktionstests, als bei der Anzahl der Interaktionstests zu erwarten gewesen wäre.</p> <p>Darüber hinaus war die Studie nicht für eine Subgruppenanalyse zur Ätiologie des HCC konzipiert. Die Ätiologie des HCC war kein Stratifizierungsmerkmal und eine Homogenität wichtiger prognostischer Faktoren in den Behandlungsarmen ist für die Kategorien der Ätiologie des HCC nicht sichergestellt.</p>	<p>Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können. ...“</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigen sich konsistente Ergebnisse für die Subgruppenanalysen zur Ätiologie des HCC.</p> <p><i>c) Unterschiedliche Verteilung prognostisch bedeutsamer Parameter</i></p> <p>Die Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug im explorativen Datenschnitt unter den Patienten mit nicht-viraler Genese des HCC HR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 1,05 [0,68; 1,63], p = 0,8120), es fand sich in dieser Subgruppe kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Atezo + Bev und Sorafenib. Dies war allerdings in der Hauptsache darauf zurückzuführen, dass die Patienten mit nicht-viraler Genese unter der Behandlung mit Sorafenib (n = 53) mit median 18,1 Monaten ein gegenüber den Patienten mit Hepatitis-C-Virus (HCV) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV) mit median 12,6 Monaten bzw. 12,4 Monaten und auch gegenüber publizierter Evidenz ein zum Teil erheblich längeres Gesamtüberleben aufwiesen (11–13). Auch die Tendenz zu einem längeren Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-viraler Ätiologie unter Sorafenib ist in der Literatur zwar</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
	<p>teilweise, aber nicht konsistent zu finden (12). So lag in der Zulassungsstudie von Lenvatinib das mediane Gesamtüberleben unter Sorafenib bei nicht-viraler Ätiologie bei 11,9 Monaten (HCV: 14,1 Monate; HBV:10,2 Monate) (11).</p> <p>Der Unterschied in Abhängigkeit von der Ätiologie unter Atezo + Bev war dagegen weniger stark ausgeprägt (nicht-viral: 17,0 Monate, HCV: 24,6 Monate, HBV: 19,0 Monate).</p> <p>Zudem war eine Abhängigkeit von der Ätiologie des HCC beim PFS und bei der ORR in dieser deutlichen Form nicht zu finden: Beim PFS (Independent Review Facility [IRF]) betrug die HR [95 %-KI] 0,80 [0,55; 1,17] bei nicht-viraler Genese, 0,68 [0,42; 1,10] bei HCV und 0,51 [0,37; 0,70] bei HBV. Beim ORR lag die Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: bei 3,47 [1,24; 9,65] bei nicht-viraler Genese, 1,65 [0,62; 4,39] bei HCV und 5,09 [2,07; 12,53] bei HBV (Tabelle 1; Appendix Abbildung 1).</p> <p><i>Tabelle 1: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrate in Abhängigkeit der Ätiologie des HCC (2. Datenschnitt vom 31. August 2020)</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1171 1178 1398"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="3">Atezolizumab+ Bevacizumab</th> <th colspan="3">Sorafenib</th> <th>Behandlungseffekt^a</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Events (%)</th> <th>Median (Monate)</th> <th>N</th> <th>Events (%)</th> <th>Median (Monate)</th> <th>HR [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS Alle Patienten</td> <td>336</td> <td>180 (53,6)</td> <td>19,2</td> <td>165</td> <td>100 (60,6)</td> <td>13,4</td> <td>0,66 [0,52; 0,85]</td> </tr> <tr> <td>HBV</td> <td>164</td> <td>86 (52,4)</td> <td>19,0</td> <td>76</td> <td>46 (60,5)</td> <td>12,4</td> <td>0,58 [0,40; 0,83]</td> </tr> <tr> <td>HCV</td> <td>72</td> <td>31 (43,1)</td> <td>24,6</td> <td>36</td> <td>24 (66,7)</td> <td>12,6</td> <td>0,43 [0,25; 0,73]</td> </tr> <tr> <td>Nicht-viral</td> <td>100</td> <td>63 (63,0)</td> <td>17,0</td> <td>53</td> <td>30 (56,6)</td> <td>18,1</td> <td>1,05 [0,68; 1,63]</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Atezolizumab+ Bevacizumab			Sorafenib			Behandlungseffekt ^a	N	Events (%)	Median (Monate)	N	Events (%)	Median (Monate)	HR [95 %-KI]	OS Alle Patienten	336	180 (53,6)	19,2	165	100 (60,6)	13,4	0,66 [0,52; 0,85]	HBV	164	86 (52,4)	19,0	76	46 (60,5)	12,4	0,58 [0,40; 0,83]	HCV	72	31 (43,1)	24,6	36	24 (66,7)	12,6	0,43 [0,25; 0,73]	Nicht-viral	100	63 (63,0)	17,0	53	30 (56,6)	18,1	1,05 [0,68; 1,63]	
Endpunkt	Atezolizumab+ Bevacizumab			Sorafenib			Behandlungseffekt ^a																																										
	N	Events (%)	Median (Monate)	N	Events (%)	Median (Monate)	HR [95 %-KI]																																										
OS Alle Patienten	336	180 (53,6)	19,2	165	100 (60,6)	13,4	0,66 [0,52; 0,85]																																										
HBV	164	86 (52,4)	19,0	76	46 (60,5)	12,4	0,58 [0,40; 0,83]																																										
HCV	72	31 (43,1)	24,6	36	24 (66,7)	12,6	0,43 [0,25; 0,73]																																										
Nicht-viral	100	63 (63,0)	17,0	53	30 (56,6)	18,1	1,05 [0,68; 1,63]																																										

PFS^b Alle Patienten	336	257 (76,5)	6,9	165	130 (78,8)	4,3	0,64 [0,52; 0,79]
HBV	164	129 (78,7)	6,7	76	62 (81,6)	2,8	0,51 [0,37; 0,70]
HCV	72	48 (66,7)	8,8	36	26 (72,2)	5,8	0,68 [0,42; 1,10]
Nicht-viral	100	80 (80,0)	7,1	53	42 (79,2)	5,6	0,80 [0,55; 1,17]
Endpunkt	N	Responder	ORR (%)	N	Responder	ORR (%)	OR [95 %-KI]
ORR Alle Patienten	326	97	29,8	159	18	11,3	3,32 [1,92; 5,72]
HBV	158	50	31,6	72	6	8,3	5,09 [2,07; 12,53]
HCV	70	21	30,0	34	7	20,6	1,65 [0,62; 4,39]
Nicht-viral	98	26	26,5	53	5	9,4	3,47 [1,24; 9,65]

a: HR und OR der nicht-stratifizierten Analysen;
b: IRF-bestimmt nach RECIST v1.1

Diese Diskrepanz deutet darauf hin, dass andere Faktoren als Tumoransprechen und -progression für das unterschiedliche Verhalten des Gesamtüberlebens verantwortlich sind. In erster Linie kommen hier Baseline-Kriterien und Folgetherapien nach der Progression des HCC in Betracht.

Bei Patienten mit einem HCC spielt die hepatische Reservekapazität bei Erkrankungsbeginn eine eminent wichtige prognostische Rolle (14). Zum einen ist die hepatische Funktion unmittelbar mit der Praktikabilität einer TKI-Behandlung in voll wirksamer Dosis und Dauer assoziiert und zum anderen sterben viele Patienten mit onkologisch rückläufigen oder stabilen Befunden unter Therapie an progredientem Leberversagen (15).

Bezüglich der Leberfunktion fand sich dabei ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Studienarmen bei Patienten mit nicht-viraler Genese (Tabelle 2):

Tabelle 2: Anteil von Patienten mit Child-Pugh-Klasse A5 bzw. A6 zu Baseline in den Studienarmen (nur Patienten mit nicht-viraler Genese)

	Atezo + Bev (n = 100)*	Sorafenib (n = 53)
Child-Pugh-Klasse A5	59 (59,0 %)	40 (75,5 %)
Child-Pugh-Klasse A6	38 (38,0 %)	13 (24,5 %)
Child-Pugh-Klasse B7	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
*Information fehlt für 2 Patienten		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie IMbrave150 war das mediane Gesamtüberleben in beiden Studienarmen bei Patienten mit der Child-Pugh-Klasse A5 deutlich höher als bei Patienten der Klasse A6. Im konfirmatorischen Datenschnitt vom 29. August 2019 betrug der Unterschied unter Sorafenib 13,9 vs. 6,7 Monate, d. h. die Patienten mit Klasse A5 überlebten im Median doppelt so lange wie Patienten mit Klasse A6 (16).</p> <p>Auch bei Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen HCC mit Sorafenib behandelt wurden, zeigte sich in einer umfangreichen Real-World Data (RWD)-Studie an fast 1.000 britischen Patienten ein sehr deutlicher Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Leberfunktion: Patienten mit der Child-Pugh-Klasse A6 zu Baseline wiesen gegenüber der Klasse A5 ein um 60 % erhöhtes Sterberisiko auf (HR [95 %-KI]: 1,60 [1,35; 1,89], $p < 0,0010$) (17). Die bessere Baseline-Leberfunktion der Patienten im Sorafenib-Arm der nicht-viralen Subgruppe dürfte damit nicht unwesentlich zum ungewöhnlich langen Überleben dieser Patienten beigetragen haben.</p> <p>Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen den Ätiologie-Subgruppen war der Anteil von Patienten im Sorafenib-Arm, die eine Zweitlinientherapie mit TKI erhielten: Dieser lag im explorativen Datenschnitt bei Patienten mit nicht-viraler Genese bei 42 %, bei HCV bei 33 % und bei HBV sogar bei nur 26 % (18). Dieser Unterschied ist prognostisch hoch bedeutsam: In der pivotalen Studie von Regorafenib (RESORCE) zur Zweitlinientherapie nach Sorafenib</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrug das mediane Gesamtüberleben der eingeschlossenen Patienten 26 Monate (19), und eine umfangreiche koreanische RWD-Studie bestätigte dieses Ergebnis mit 25,9 Monaten medianem OS bei Patienten, die die Zweitlinie mit Regorafenib erreichen (20).</p> <p><i>Zusammenfassend</i> ist Roche der Ansicht, dass die separate Bewertung von Patienten mit viraler bzw. nicht-viraler Ätiologie des HCC nicht sachgemäß und die Nutzenbewertung für die Gesamtpopulation der Studie – unabhängig von der Ätiologie – vorzunehmen ist. Dafür sieht Roche folgende wichtige Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie war nicht für die Analyse der Subgruppe Ätiologie konzipiert. Eine Homogenität wichtiger prognostischer Faktoren ist für die Patienten mit nicht-viraler Ätiologie des HCC über beide Behandlungsarme nicht sichergestellt. • Die Effektmodifikation durch das Merkmal „Ätiologie“ in der Subgruppenanalyse war singulär und nicht überzufällig häufig. Es fanden sich keine weiteren Effektmodifikationen in anderen Endpunkten. • In der Subgruppe mit nicht-viraler Genese zeigen die Patienten unter Sorafenib ein gegenüber der verfügbaren Evidenz ungewöhnlich langes Gesamtüberleben. Dies dürfte mindestens teilweise der gegenüber dem Atezo + Bev-Arm (und den Sorafenib-Patienten mit viraler Ätiologie) besseren Leberfunktion dieser Patienten zu Baseline geschuldet sein. 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Deutlich mehr Patienten mit nicht-viraler Genese des HCC erhielten unter Sorafenib einen weiteren TKI in der Zweitlinie, was das längere Gesamtüberleben (mit-) erklärt. <p>Die beobachteten isolierten Unterschiede im Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht hinreichend belegt und rechtfertigen keine unterschiedliche Bewertung. Damit ist im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Studienpopulation – ungeachtet der Ätiologie – ein erheblicher Zusatznutzen für die Behandlung mit Atezo + Bev gegenüber Sorafenib festzustellen.</p>	
S. 9, Z. 19-36 etc.	<p>2) Endpunkt-übergreifende Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit nicht-viraler Ätiologie des HCC als „beträchtlich“</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG attestiert für „Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit nicht-viraler Ätiologie mit Child-Pugh-Klasse A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben“ lediglich einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“. Diese Bewertung wird aus einem Zusatznutzen mit bis zu erheblichem Ausmaß in den Domänen Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet, dem ein höherer Schaden mit dem Ausmaß „gering“ in der Endpunktkategorie schwerwiegende</p>	Siehe Kommentierung unter 1.)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen (System Organ Class [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) gegenübergestellt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unabhängig von der Ätiologie des HCC ist abweichend von der Bewertung durch das IQWiG ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten mit Child-Pugh-Klasse A oder keiner Leberzirrhose festzustellen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p><i>a) Nicht adäquate Würdigung der Vorteile in der Domäne Morbidität</i></p> <p>In der Nutzenbewertung vom 1.3.2021 leitet das IQWiG für die Symptomatik des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18 einen Zusatznutzen aus folgenden Symptomskalen ab: Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe, Ikterus, abdominale Schwellung, Fatigue sowie Schmerz. Bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden alle Skalen der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet. Die Einstufung des IQWiG wird der klinischen Relevanz dieser Symptome – und dabei insbesondere der Fatigue und der Diarrhoe – nicht gerecht. Die Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe sowie die tumor- und/oder therapieassoziierte Fatigue zählen zu den häufigsten und gravierendsten Begleiterscheinungen einer Krebserkrankung und</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind für den Patienten häufig belastender als die Erkrankung selbst (21, 22). Fatigue und Diarrhoe sind für Patienten mit HCC unter einer Therapie mit TKI prägende Symptome die sich nicht behandeln lassen und nur durch Dosisreduktion bzw. Absetzen der Therapie zu kontrollieren sind (23). Sie limitieren damit regelmäßig die Therapie mit Sorafenib und bestimmen maßgeblich den Alltag des Patienten und seine Möglichkeiten zur Teilhabe. Bereits eine Fatigue des Grades 2 wird durch Ruhe nicht erleichtert und schränkt den Patienten in bedeutsamem Maße darin ein, genügend Energie für die Verrichtungen des täglichen Lebens zu sammeln (24). Eine Diarrhoe des Grades 2 (mit einer Zahl von 4 – 6 Stühlen pro Tag über die Normalfrequenz hinaus) bringt ebenfalls eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Teilhabe mit sich, die nicht nur durch die Stuhlfrequenz, sondern ganz wesentlich auch durch die mangelnde Stuhlkontrolle bedingt ist.</p> <p><i>b) Saldierung der Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität gegen einen Nachteil in der sUE-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</i></p> <p>Insgesamt traten im Prüfarm 33 schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (sUE) der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 26 Patienten auf, im Kontrollarm waren es 3 Ereignisse bei 3 Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Unterschied zwischen den Studienarmen wird in der Hauptsache vom häufigeren Auftreten einer Sepsis (n = 5 vs. 0 unter Sorafenib) und einer Pneumonie (n = 4 vs. 1) verursacht. Andere infektiologische Ereignisse in dieser SOC sind sehr vielfältig und traten nur in Einzelfällen auf. Für eine valide Interpretation der Unterschiede muss die unterschiedliche Behandlungsdauer in beiden Armen berücksichtigt werden. Aufgrund der gegenüber Sorafenib deutlich besseren Verträglichkeit und erheblich besseren Wirksamkeit wurden Atezolizumab (im Median 7,4 Monate) und Bevacizumab (6,9 Monate) mehr als doppelt so lange verabreicht wie Sorafenib (2,8 Monate) (16). Auch die Beobachtungsdauer für sUE war dadurch im Prüfarm mehr als doppelt so lang wie im Kontrollarm, und es kamen so vermehrt Ereignisse zur Erfassung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit dann auch mehr den natürlichen Verlauf der unheilbaren Grunderkrankung als das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten Medikamente widerspiegeln.</p> <p>Die klinische Situation von Patienten in weit fortgeschrittenen Stadien des HCC wird vom Versagen der Entgiftungs- und Proteinsynthesefunktion der Leber dominiert. Je länger man also durch eine wirksame Systemtherapie den Tumor kontrolliert, desto mehr rückt das funktionelle Leberversagen klinisch in den Vordergrund; das klinische Bild in einem solchen fortgeschrittenen Stadium ähnelt dem von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ohne HCC. Im Vordergrund stehen hierbei neben</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aszitesbildung und Blutungen als Folgen der portalen Hypertension insbesondere auch die Immunparalyse, die mit einem deutlich erhöhtem Infektionsrisiko assoziiert ist (25, 26).</p> <p>Eine Erhöhung des Risikos für Infektionen durch Atezolizumab und/oder Bevacizumab (außer für Bevacizumab in Kombination mit einer Platin- oder Taxan-haltigen Chemotherapie) ist in der Literatur nicht beschrieben und auch aufgrund der mittlerweile für Atezolizumab sehr umfangreichen Erfahrungen aus klinischen Studien und der Anwendung in anderen Indikationsgebieten nicht festzustellen (27). Darüber hinaus war eine solche Risikoerhöhung auch bei den nicht schwerwiegenden UE in der Studie IMbrave150 nicht festzustellen. Die relative Häufung der sUE dieser SOC ist somit eher dem Spätverlauf der Grunderkrankung als eventuellen Nebenwirkungen der Prüfbehandlung zuzuordnen, eine „Abwertung“ des erheblichen Zusatznutzens, der sich aus den Wirksamkeitsendpunkten ergibt, ist somit aus Sicht von Roche nicht sachgerecht.</p> <p><i>Zusammenfassend</i> ist Roche der Ansicht, dass auch bei separater Bewertung von Patienten mit nicht-viraler Genese des HCC in dieser Teilpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festzustellen ist.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, Z. 1-8 S. 33 Tab 16 S.35 Z. 20-32	<p>3) Ablehnung der vorgelegten Responderanalysen zum subjektiven Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG akzeptiert die seit langem etablierte Minimal Important Difference (MID) von 10 (28, 29) zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) des EQ-5D nicht, sondern lediglich eine 15 % Schwelle (30). In der Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Differenz in der mittleren Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den Studienverlauf mittels Mixed Models for Repeated Measures (MMRM) heran und leitet keinen relevanten Effekt von Atezo + Bev gegenüber Sorafenib ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS sollten die Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung mit einer MID von 10 Punkten, herangezogen werden. Die Veränderung um 10 Punkte auf der Skala entspricht einer für den Patienten relevanten, spürbaren Verschlechterung des Gesundheitszustands (31). Weiterhin entspricht dies auch dem etablierten und vom G-BA anerkannten</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität unter Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): In der Studie IMbrave150 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.</p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In der Responderanalyse zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte nachgereicht. Auch diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigt sich bezüglich dieses Responsekriteriums für den Endpunkt Gesundheitszustand ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwellenwert. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Atezo + Bev gegenüber Sorafenib.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Mittels der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung mit der etablierten MID von 10 leitet Roche einen erheblichen Zusatznutzen von Atezo + Bev gegenüber Sorafenib ab (HR [95 %KI] 0,55 [0,43; 0,70], p < 0,0001). Selbst unter Berücksichtigung der aus Transparenzgründen nachgelieferten Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung mit einer MID von 15 bleibt dieser Vorteil bestehen (18).</p>	<p>Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein bedeutsamer Vorteil vor.</p>
S. 5, Z. 1-2	<p>4) Zusammenfassung der Globalen Studienpopulation und der China-Erweiterungskohorte</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bezieht sich bei seiner Nutzenbewertung grundsätzlich auf die gepoolte Analyse der globalen Studienpopulation und der zusätzlichen 57 Patienten der China-Erweiterungskohorte.</p>	<p>Aus der Begründung unter „Beschreibung der Studie IMbrave150:</p> <p>„...In die globale Kohorte wurden 501 Patienten einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 336) bzw. mit Sorafenib (N = 165) im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt. Dabei wurde eine Stratifizierung nach Region (Asien ohne Japan / Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung (vorhanden / nicht vorhanden), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml), ECOG-PS (0 / 1) vorgenommen. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine chinesische Kohorte („China-Erweiterungskohorte) mit identischem Studienprotokoll. Die chinesische Kohorte (N = 194) hat eine sehr große Überschneidung</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Abweichend von der Bewertung des IQWiG sollte die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der globalen Studienpopulation durchgeführt werden.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Wie im Dossier begründet ist Roche weiterhin der Meinung, dass die globale Population die für die Nutzenbewertung relevante ist. Die im Dossier zur Transparenz dargestellte gepoolte Analyse zeigt, dass die Ergebnisse über alle Endpunkte hinweg konsistent sind.</p>	<p>von n = 137 mit der globalen Kohorte. Lediglich 57 Patienten wurden ausschließlich in der chinesischen Kohorte ausgewertet. Die Daten der chinesischen Kohorte wurden in einem separaten Studienbericht ausgewertet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht ausschließlich die Ergebnisse der globalen Kohorte zur Ableitung des Zusatznutzens mit der Begründung heran, dass die zusätzlichen 57 Patienten der „China-Erweiterungskohorte“ kein Bestandteil der Daten für die EMA-Zulassung gewesen sind. Die IQWiG-Nutzenbewertung betrachtet die Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht Teil der globalen Kohorte sind (n = 57) als eine relevante Teilpopulation der Studie IMbrave150. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier entsprechende zusammenfassende Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten vorgelegt, in die alle in die Studie IMbrave150 eingeschlossenen Patienten eingehen (Gesamtpopulation: 501 Patienten der globalen Kohorte + 57 Patienten der chinesischen Kohorte, die nicht gleichzeitig Patienten in der globalen Kohorte sind). Diese Analysen wurden in die Nutzenbewertung einbezogen.</p> <p>...“</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 58, Z. 8-15 S. 59 Z. 22-36	<p>5. Unterschätzung der Obergrenze der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG bemerkt in seiner Nutzenbewertung, dass in Anlehnung auch an frühere Verfahren wie Lenvatinib die Berücksichtigung einer breiteren Spanne für den Anteil Patienten im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium C (24,3 % - 46,0 %) der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung tragen würde und somit zu einer höheren Obergrenze führen würde (29).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Roche folgt dem IQWiG hinsichtlich der Argumentation zur Spanne des Anteils an Patienten mit BCLC-Stadium C. Daraus ergibt sich eine neue Berechnung der Obergrenze der Zielpopulation: 1.712 – 4.961 GKV-Patienten</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Für die im epidemiologischen Modell berechnete Anzahl neu diagnostizierter HCC-Patienten im BCLC-Stadium C wurde die Studie Ganslmayer et al. (2014) aufgrund der vergleichsweise langen Beobachtungszeit von über 10 Jahren als belastbare Obergrenze herangezogen (32).</p> <p>Roche stimmt der Anmerkung des IQWiG jedoch zu, dass der in der Studie von Weinmann et al. (2014) abgebildete Anteil des</p>	<p>Aus „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG sowie im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Angaben zugrunde gelegt.</p> <p>Die in der Dossierbewertung angegebene Spanne der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation (1.712 bis 4.390 Patienten) liegt etwas niedriger als jene im vorherigen Verfahren zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet (2.438 bis 4.785 Patienten). Dies liegt im Wesentlichen am niedrigeren Anteil der Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom und an der deutlich niedrigeren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C. Außerdem wurden im Lenvatinib-Verfahren zwar die neu erkrankten Patienten aus den Vorjahren nicht berücksichtigt, jedoch die Obergrenze auf Basis der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Betrachtungsjahres berechnet.</p> <p>Die Untergrenze in der Bewertung zu Lenvatinib wurde aufgrund methodischer Mängel als unterschätzt bewertet. Im vorliegenden Verfahren zu Atezolizumab werden diese Mängel durch die Berücksichtigung der progredienten Patientengruppe aus den</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BCLC-Stadium C bei neu diagnostizierten HCC-Patienten einen geeigneten Schätzer darstellt, um die Unsicherheit zweckdienlich abzubilden und eine Unterschätzung der Obergrenze zu vermeiden (4). Mit einer breiteren Spanne für den Anteil von Patienten im BCLC-Stadium C von 24,3 % bis 46,0 % bei neu diagnostizierten HCC-Patienten ergibt sich somit eine Unsicherheitspanne mit höherer Obergrenze von 1.712 bis 4.961 GKV-Patienten in der Zielpopulation (33).</p>	<p>Vorjahren behoben. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für den Anteil der Betroffenen mit HCC aktuellere Angaben zugrunde.</p> <p>Mit den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Angaben zu den Patientenzahlen wird eine breitere Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C (24,3 % bis 46,0 %) berücksichtigt. Damit wird der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen. Es ergibt sich eine höhere Obergrenze (4.961 Patienten) und insgesamt eine breitere Spanne für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Zusammenfassend stellt die ermittelte Untergrenze der Patienten eine plausiblere Schätzung als im Verfahren zu Lenvatinib dar. Durch die Verwendung der breiteren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C ergibt sich eine höhere Obergrenze, die in der Größenordnung der im Dossier zu Lenvatinib angegebenen Obergrenze liegt.</p> <p>Insgesamt liegen Unter- und Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6) Aus Transparenzgründen nachgereichte Daten Es werden folgende Daten nachgereicht (18) <ul style="list-style-type: none">- Operationalisierung AESI (Im Dossier auf CSR verwiesen gewesen)- EQ-5D VAS Auswertung mit MID 15- Folgetherapien- Gesamtüberleben gepoolte Analyse für explorativen Datenschnitt vom 31. August 2020- Baselinecharakteristika der Patienten der gepoolten Analyse	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Kapitel Leber - C22. Stand: 16.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf [aufgerufen am: 24.09.2020].
2. Scherübl H. Leberkrebs, hepatozelluläres Karzinom (HCC): Wie häufig ist Leberkrebs? Stand: 19.03.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/definition-und-haeufigkeit.html> [aufgerufen am: 24.09.2020].
3. Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D et al. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*; 87(3):147–59, 2013. doi: 10.1159/000346743.
4. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol*; 48(3):279–89, 2014. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182a8a793.
5. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T, Lappas K, Graen N, Kunstmann I et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. *J Gastroenterol Hepatol*; 32(10):1730–8, 2017. doi: 10.1111/jgh.13761.
6. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 032/053OL. Stand: 05.2013. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf [aufgerufen am: 19.03.2021].
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.01 (Konsultationsfassung). AWMF-Registernummer: 032 - 053OL. Stand: 02.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_Hepatozellul%C3%A4re_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.01.pdf [aufgerufen am: 18.03.2021].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung: Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1061. Version: 1.0. Stand: 25.02.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf [aufgerufen am: 16.03.2021].
9. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int*; 36(3):317–24, 2016. doi: 10.1111/liv.13031.
10. Hu Z-Q, Xin H-Y, Luo C-B, Li J, Zhou Z-J, Zou J-X et al. Associations among the mutational landscape, immune microenvironment, and prognosis in Chinese patients with

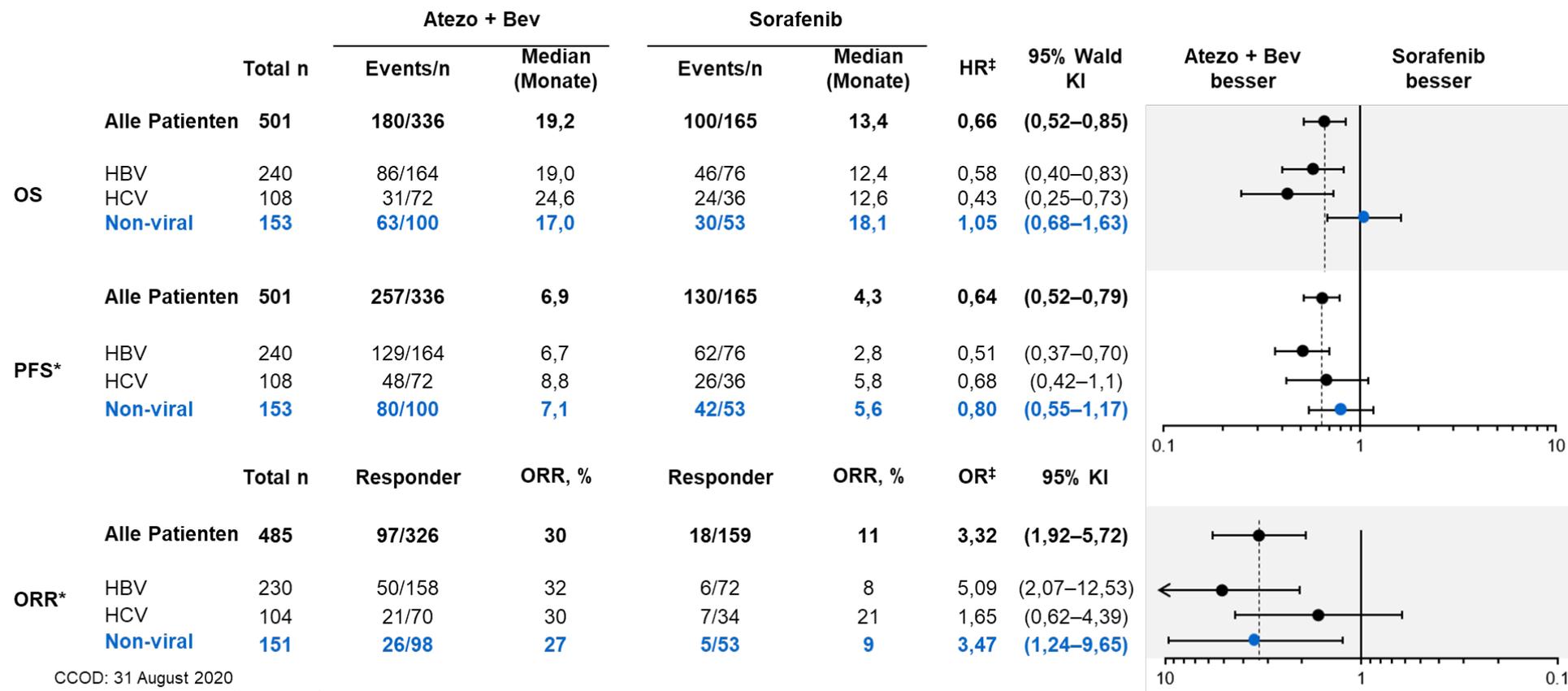
- hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*; 70(2):377–89, 2021. doi: 10.1007/s00262-020-02685-7.
11. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*; 391(10126):1163–73, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
 12. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*; 30(Supplement_5):v874-v875, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz394.029.
 13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*; 359(4):378–90, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
 14. Feng D, Wang M, Hu J, Li S, Zhao S, Li H et al. Prognostic value of the albumin-bilirubin grade in patients with hepatocellular carcinoma and other liver diseases. *Ann Transl Med*; 8(8):553, 2020. doi: 10.21037/atm.2020.02.116.
 15. Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Kudo M. Newly Proposed ALBI Grade and ALBI-T Score as Tools for Assessment of Hepatic Function and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Liver Cancer*; 8(5):312–25, 2019. doi: 10.1159/000494844.
 16. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Tecentriq. EMA/584169/2020. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 19.03.2021].
 17. Edeline J, Blanc J-F, Johnson P, Campillo-Gimenez B, Ross P, Ma YT et al. A multicentre comparison between Child Pugh and Albumin-Bilirubin scores in patients treated with sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Int*; 36(12):1821–8, 2016. doi: 10.1111/liv.13170.
 18. 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.
 19. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*; 69(2):353–8, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
 20. Lee MJ, Chang SW, Kim JH, Lee Y-S, Cho SB, Seo YS et al. Real-world systemic sequential therapy with sorafenib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study in Korea. *Invest New Drugs*; 39(1):260–8, 2021. doi: 10.1007/s10637-020-00977-4.
 21. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*; 32(17):1840–50, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4495.
 22. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: 02.2020. URL:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2020-07.pdf
[aufgerufen am: 19.03.2021].

23. Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, Merle P. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*; 77:20–8, 2019. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.05.004.
24. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Stand: 27.11.2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf [aufgerufen am: 18.03.2021].
25. Ascione T, Di Flumeri G, Boccia G, Caro F de. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update. *Infez Med*; 25(2):91–7, 2017.
26. Wilde B, Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Mediators Inflamm*; 2019:7537649, 2019. doi: 10.1155/2019/7537649.
27. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin®. Stand 01.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008726> [aufgerufen am: 19.03.2021].
28. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung: Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 694. Version: 1.1. Stand: 13.02.2019. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-57_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf [aufgerufen am: 03.10.2020].
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 5.11.2020. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030 [aufgerufen am: 01.03.2021].
31. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5):365–84, 2007. doi: 10.2165/00019053-200725050-00002.
32. Ganslmayer M, Hagel A, Dauth W, Zopf S, Strobel D, Müller V et al. A large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre: aetiology and prognosis now and in a historical cohort. *Swiss Med Wkly*; 144:w13900, 2014. doi: 10.4414/smw.2014.13900.
33. Roche Pharma AG. Technische Beschreibung des epidemiologischen Modells. Stand: 03.2021; 2021.

Appendix

a) Abbildungen in voller Größe



CCOD: 31 August 2020

*IRF-bestimmt nach RECIST v1.1; †HR und OR der nicht-stratifizierten Analysen

OR, Odds Ratio

Abbildung 1: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates in Abhängigkeit von der Ätiologie des HCC (2. Datenschnitt)

5.2 Stellungnahme der DGHO, DGVS

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	DGHO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab (Lenvima®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Es ist das vierte Anwendungsgebiet für Atezolizumab. Atezolizumab ist zugelassen zur systemischen Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Leberzellkarzinom. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A</td> <td rowspan="2">Sorafenib oder Lenvatinib</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>virale Ätiologie</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>nicht-virale Ätiologie</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A	Sorafenib oder Lenvatinib	erheblich	Hinweis	virale Ätiologie	erheblich	Hinweis	nicht-virale Ätiologie	beträchtlich	Anhaltspunkt	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A	Sorafenib oder Lenvatinib	erheblich	Hinweis	virale Ätiologie	erheblich	Hinweis																								
				nicht-virale Ätiologie	beträchtlich	Anhaltspunkt																								

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-		nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMbrave150, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib bei 501 Patienten. • Sorafenib oder Lenvatinib sind die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten ohne Leberzirrhose oder einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A. Bei Patienten im Stadium Child-Pugh \geqB sind weitere Parameter therapierelevant, zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. • Atezolizumab + Bevacizumab führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. • Die weitere Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Studienarmen gleich hoch. Die spezifischen Nebenwirkungen der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab entsprechen denen der jeweils für die beiden Substanzklassen (Immuncheckpoint-Inhibitor, Antiangiogenese) charakteristischen, unerwünschten Ereignisse. . • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). 							

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atezolizumab + Bevacizumab ist der neue Standard bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem HCC ohne Leberzirrhose oder einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]</p> <p>Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankungen ist neben dem Staging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden [3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führt gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verbesserung von einzelnen Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [5].</p> <p>Eine Hoffnung – auch beim HCC – sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Monotherapie mit Nivolumab in der Erstlinientherapie oder von Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie führte jeweils zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit, allerdings nicht zu Zulassungen [6, 7]. Der nächste grundlegende Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [8, 9]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination von einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einem antiangiogen wirksamen Arzneimittel, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</p> <table border="1" data-bbox="163 817 1339 1351"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Llovet, 2008 [4]</td> <td>Erstlinie Child-Pugh A</td> <td>Placebo</td> <td>Sorafenib</td> <td>602</td> <td>1 vs 2</td> <td>2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001</td> <td>7,9 vs 10,7 0,69 p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Kudo, 2018 [5]</td> <td>Erstlinie Child-Pugh A und B</td> <td>Sorafenib</td> <td>Lenvatinib</td> <td>954</td> <td>12,4 vs 40,6 p < 0,001</td> <td>3,6 vs 7,3 0,64 p < 0,0001</td> <td>12,3 vs 13,6 0,92 n. s.</td> </tr> <tr> <td>Yau, 2020 [6]</td> <td>Erstlinie</td> <td>Sorafenib</td> <td>Nivolumab</td> <td>743</td> <td>7 vs 15</td> <td>3,8 vs 3,7</td> <td>14,7 vs 16,4 0,85</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	Llovet, 2008 [4]	Erstlinie Child-Pugh A	Placebo	Sorafenib	602	1 vs 2	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,9 vs 10,7 0,69 p < 0,001	Kudo, 2018 [5]	Erstlinie Child-Pugh A und B	Sorafenib	Lenvatinib	954	12,4 vs 40,6 p < 0,001	3,6 vs 7,3 0,64 p < 0,0001	12,3 vs 13,6 0,92 n. s.	Yau, 2020 [6]	Erstlinie	Sorafenib	Nivolumab	743	7 vs 15	3,8 vs 3,7	14,7 vs 16,4 0,85	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																										
Llovet, 2008 [4]	Erstlinie Child-Pugh A	Placebo	Sorafenib	602	1 vs 2	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,9 vs 10,7 0,69 p < 0,001																										
Kudo, 2018 [5]	Erstlinie Child-Pugh A und B	Sorafenib	Lenvatinib	954	12,4 vs 40,6 p < 0,001	3,6 vs 7,3 0,64 p < 0,0001	12,3 vs 13,6 0,92 n. s.																										
Yau, 2020 [6]	Erstlinie	Sorafenib	Nivolumab	743	7 vs 15	3,8 vs 3,7	14,7 vs 16,4 0,85																										

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						n. s.	p = 0,0752	
Finn, 2019 [8]	Erstlinie Child-Pugh A	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	501	11,9 vs 27,3 p = 0,0002	4,3 vs 6,8 0,59 p < 0,0001	13,2 vs n.e. 0,58 p = 0,0006	
[9], 2021					11 vs 30	4,3 vs 6,9 0,65 p < 0,0001	13,4 vs 19,2 0,66 p = 0,0009	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Kombination Atezolizumab + Bevacizumab von der FDA im Juni 2020 und von der EMA im November 2020 zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Patienten im Stadium Child-Pugh \leqA entsprechen den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften, Standard ist die orale Therapie mit Lenvatinib oder Sorafenib.</p> <p>Für Patienten im Stadium Child-Pugh \geqB konnte bislang der Zusatznutzen einer onkologischen Therapie durch eine systemische Therapie nicht belegt werden. Daten aus Beobachtungsstudien ergaben für einzelne Substanzen, dass bei Child-Pugh B-Patienten keine vermehrten Nebenwirkungen auftraten. Eine Entscheidung für eine Therapie richtet sich nach dem klinischen Zustand. Einen Evidenz-basierten Standard gibt es für Child-Pugh B nicht. In der klinischen Realität werden bei therapiefähigen Patienten Systemtherapien eingesetzt. Geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus Sicht der Fachgesellschaften eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>c) <u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib oder Lenvatinib <p>d) <u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>Zu Kriterium 4:</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde in der vorliegenden Indikation durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen.</p> <p><i>Patientengruppe a</i></p> <p>Laut den aktuellen Leitlinien kommt für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Gemäß der vorliegenden Evidenz zur Erstlinientherapie in diesem Anwendungsgebiet kommen sowohl Sorafenib als auch Lenvatinib als eine Standardtherapie in Betracht. Sorafenib zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo und wurde 2007 zugelassen. Für das demgegenüber noch recht neue Lenvatinib wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patienten mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie durch den G-BA festgestellt. In Leitlinien wird Lenvatinib für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms entsprechend seiner Zulassung empfohlen. Zudem weist Sorafenib laut medizinischer Fachkreise ein spezifisches, therapielimitierendes Nebenwirkungsprofil auf, von dem sich das spezifische Nebenwirkungsprofil von Lenvatinib qualitativ</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterscheidet, was den Stellenwert von Lenvatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Versorgung begründet. Lenvatinib wird daher neben Sorafenib als eine weitere gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet, obwohl für Lenvatinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.</p> <p><i>Patientengruppe b</i></p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen in aktuellen Leitlinien kann eine systemische Therapie für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B) nicht empfohlen werden. Daher wird ausschließlich Best-Supportive-Care für Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist IMbrave150, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, inoperablem HCC. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Atezolizumab/Bevacizumab-Arms.</p> <p>Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 29. August 2019.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem HCC. Er war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Atezolizumab/Bevacizumab gegenüber Sorafenib signifikant verlängert (HR 0,58). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts aus dem Dossier noch nicht erreicht. In einer späteren Analyse mit einer um 12 Monate längeren Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 19,2 Monaten im Atezolizumab/Bevacizumab-Arm, entsprechend einer Verlängerung um 5,8 Monaten gegenüber dem Sorafenib-Arm [9].</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ob sich ein Plateau der Überlebenskurve herausbildet, kann bei insgesamt noch kurzer Nachbeobachtungszeit derzeit nicht beurteilt werden.</p>	<p>Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass insgesamt aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IMbrave150 vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für die Patienten der Gesamtpopulation der Studie.</p> <p>Durch eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC war in der Studie IMbrave150 präspezifiziert; als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung wurde das Merkmal Ätiologie des HCC nicht herangezogen.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC wurde in der Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet und zeigte sich darüber hinaus in keinem weiteren Endpunkt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Atezolizumab etwa verdoppelt (HR 0,59; Median 2,5 Monate). Die Remissionsrate nach RECIST1.1-Kriterien liegt mit etwa 30% signifikant oberhalb der Remissionsrate von Sorafenib.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war einer der koprimaryn Wirksamkeitsendpunkte in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien v1.1.</p> <p>Das PFS war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mortalität wurde in der Studie IMbrave150 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in IMbrave150 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 und EQ-5D VAS erhoben. Dabei zeigte sich für Atezolizumab eine Überlegenheit gegenüber Sorafenib bei Ikterus, abdominelle Schwellung, Fatigue und Schmerz.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMbrave150 mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 ermittelt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den EORTC QLQ-C30 und –HCC18 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte vor. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den globalen Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie die Funktionsskalen Körperbild und Ernährung des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.</p> <p>Für die Funktionsskala Sexualleben des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt lässt sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein bedeutsamer Vorteil für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib ableiten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Atezolizumab mit 56,5% etwa gleich häufig wie unter Sorafenib mit 55,1% auf. Die Rate subjektiv belastender Nebenwirkungen ist unter Sorafenib höher, siehe Tabelle 3. Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate lag bei 15,5% vs 10,3%.</p> <p><i>Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Atezolizumab und Sorafenib (CTCAE Grad 3/4)</i></p> <table border="1" data-bbox="275 890 1261 1236"> <thead> <tr> <th>Nebenwirkung (alle Grade)</th> <th>Atezolizumab (%)</th> <th>Sorafenib (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypertonie</td> <td>15</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Appetitlosigkeit</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Asthenie</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Palmoplantare Erythrodysesthesie</td> <td>0</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Dauer der Nachbeobachtungszeit war in den beiden Studienarmen etwa gleich lang (8,6 vs 8,1 Monate).</p>	Nebenwirkung (alle Grade)	Atezolizumab (%)	Sorafenib (%)	Hypertonie	15	12	Diarrhoe	2	5	Appetitlosigkeit	1	4	Asthenie	0	3	Palmoplantare Erythrodysesthesie	0	8	<p>Aus der Gesamtbewertung: „...Bei den Nebenwirkungen zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. ...“</p>
Nebenwirkung (alle Grade)	Atezolizumab (%)	Sorafenib (%)																		
Hypertonie	15	12																		
Diarrhoe	2	5																		
Appetitlosigkeit	1	4																		
Asthenie	0	3																		
Palmoplantare Erythrodysesthesie	0	8																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Parameter des progressionsfreien Überlebens wird von der hauseigenen Methodik weiterhin nicht erfasst. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.</p> <p>Der Vorschlag einer weiteren Subgruppenbildung ist methodisch getriggert. Die zusätzlich vorgeschlagenen Subgruppen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - virale Genese Hepatitis B, Hepatitis C, - nicht-virale Genese Alkohol, andere toxische Ursache, unbekannte Ursache <p>Allerdings sind diese Subgruppe in sich biologisch und klinisch sehr inhomogen Da die Zulassungsstudie nicht auf diese Subgruppenanalysen gepowert war, halten wir den Vorschlag aus dem IQWiG-Bericht für hypothesenbildend, aber nicht für Therapie-bestimmend. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass die Gruppe der Patienten nicht-viraler Genese lediglich eine Gruppe von 53 Patienten umfasst. Auffallend ist dabei, dass diese 53 Patienten unter einer Behandlung mit Sorafenib ein Gesamtüberleben von 18,1 Monaten aufwiesen, verglichen mit 12,4 Monaten für 74 Patienten mit Hepatitis B und 12,6 Monaten für 36 Patienten mit Hepatitis C. Die vorgeschlagene Subgruppenbildung des IQWiG erscheint wenig zielführend.</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie „Mortalität“:</p> <p>Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitseindpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass insgesamt aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IMbrave150 vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für die Patienten der Gesamtpopulation der Studie.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Durch eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC war in der Studie IMbrave150 präspezifiziert; als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung wurde das Merkmal Ätiologie des HCC nicht herangezogen.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC wurde in der Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet und zeigte sich darüber hinaus in keinem weiteren Endpunkt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung:</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„...In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.</p> <p>“ ...</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab + Bevacizumab 5</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der Malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Bisheriger Standard war die Monotherapie mit einem TKI. Zugelassen sind Sorafenib und Lenvatinib. Beide TKI sind mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Lenvatinib keinen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgelegt.</p> <p>Alternative Wirkprinzipien für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten HCC sind antiangiogenetisch wirksame Antikörper und Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aus der Substanzklasse der</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel sind Ramucirumab, Cabozantinib und Regorafenib zugelassen. Hinweise auf Wirksamkeit bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren begründeten die Durchführung großer randomisierter Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie. Nivolumab führte nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median plus 1,7 Monate; HR 0,85; p=0,075). Diese lag jedoch oberhalb der präspezifizierten Signifikanzgrenze [7].</p> <p>In Zusammenschau dieser Daten ist die deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit durch Kombination der antiangiogenetisch wirksame Antikörper und Immuncheckpoint-Inhibitoren durch Atezolizumab + Bevacizumab sehr plausibel. Der beobachtete Effekt des verbesserten Gesamtüberlebens wird ev. durch die Tatsache, dass 19% der Patienten im Sorafenib-Arm nachträglich noch mit Immuntherapie behandelt worden sind sogar unterschätzt.</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Studienarmen hoch bei allerdings deutlich längerer Behandlungsdauer im experimentellen Arm. Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist die arterielle Hypertonie, bedingt durch die antiangiogen wirksamen Substanzen Bevacizumab und Sorafenib. Die Rate schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen ist niedrig, bedarf aber wegen der schweren Verläufe einer spezifischen Expertise und eines differenzierten Nebenwirkungsmanagements.</p> <p>In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Atezolizumab den höchsten Wert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Kombination Atezolizumab + Bevacizumab ist der neue Standard in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne Kontraindikationen gegen eine der beiden Wirksubstanzen.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Yau T, Park JW, Finn RS et al.: CheckMate 459: a randomized, multicenter phase 3 study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as firstline (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol 30: Suppl 5: v874v875 (abstract), 2019. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/CheckMate-459-A-Randomized-Multi-Center-Phase-3-Study-of-Nivolumab-NIVO-vs-Sorafenib-SOR-as-First-Line-1L-Treatment-in-Patients-pts-With-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma-aHCC>
7. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al.: Pembrolizumab as second line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE240: a randomized, double blind, phase III trial. J Clin Oncol 38: 193-202, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307)
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
9. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO GI Cancer, Abstract 267, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	09.03.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentrig®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 01. März 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulären Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Sorafenib (Nexavar®) für die Behandlung des Leberzellkarzinoms.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59/ 60	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>...Unter Berücksichtigung der Unsicherheit insbesondere für den Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C (24,3 % bis 46,0 %) würde sich insgesamt eine breitere Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. Somit stellt die vom pU ausgewiesene Untergrenze von 1712 Patientinnen und Patienten eine plausiblere Schätzung dar. Die Verwendung ebendieser breiteren Spanne für den Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C würde hingegen zu einer höheren Obergrenze führen, die in der Größenordnung der im Dossier zu Lenvatinib [31] angegebenen Obergrenze liegt.</p> <p>Die vom pU ausgewiesene Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung. Unter Berücksichtigung einer breiteren Spanne für den Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C würde sich eine höhere Obergrenze ergeben.</p>	<p>Aus „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG sowie im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Angaben zugrunde gelegt.</p> <p>Die in der Dossierbewertung angegebene Spanne der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation (1.712 bis 4.390 Patienten) liegt etwas niedriger als jene im vorherigen Verfahren zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet (2.438 bis 4.785 Patienten). Dies liegt im Wesentlichen am niedrigeren Anteil der Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom und an der deutlich niedrigeren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C. Außerdem wurden im Lenvatinib-Verfahren zwar die neu erkrankten Patienten aus den Vorjahren nicht berücksichtigt, jedoch die Obergrenze auf Basis der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Betrachtungsjahres berechnet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Vergleicht man die Angaben zur Zielpopulation im Verfahren von Lenvatinib und Atezolizumab, welche im selben Anwendungsgebiet (Hepatozelluläres Karzinom) zugelassen sind, ergeben sich Unterschiede.</p> <p>Im Dossier von Lenvatinib wurde eine Zielpopulation von 2436 - 4783 Patienten angegeben (1), welche in einer ähnlichen Größenordnung in den G-BA Beschluss übernommen wurde. (2)</p> <p>Im Dossier von Atezolizumab wurde die Zielpopulation mit 1712 - 4390 Patienten angegeben. (3)</p> <p>Das IQWiG sieht die im Dossier von Atezolizumab angegebene Untergrenze der Zielpopulation als eine plausiblere Schätzung im Vergleich zu Lenvatinib an. (4)</p> <p>Für die Berechnung der Obergrenze führt das IQWiG an, dass diese höher liegen würde, wenn unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheit für den Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C eine breitere Spanne angenommen worden wäre, die im Verfahren zu Lenvatinib verwendet wurde.</p>	<p>Die Untergrenze in der Bewertung zu Lenvatinib wurde aufgrund methodischer Mängel als unterschätzt bewertet. Im vorliegenden Verfahren zu Atezolizumab werden diese Mängel durch die Berücksichtigung der progredienten Patientengruppe aus den Vorjahren behoben. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für den Anteil der Betroffenen mit HCC aktuellere Angaben zugrunde.</p> <p>Mit den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Angaben zu den Patientenzahlen wird eine breitere Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C (24,3 % bis 46,0 %) berücksichtigt. Damit wird der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen. Es ergibt sich eine höhere Obergrenze (4.961 Patienten) und insgesamt eine breitere Spanne für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Zusammenfassend stellt die ermittelte Untergrenze der Patienten eine plausiblere Schätzung als im Verfahren zu Lenvatinib dar. Durch die Verwendung der breiteren Spanne für den Anteil der Patienten mit BCLC-Stadium C ergibt sich eine höhere Obergrenze, die in der Größenordnung der im Dossier zu Lenvatinib angegebenen Obergrenze liegt.</p> <p>Insgesamt liegen Unter- und Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Verfahren von Lenvatinib wurde u.a. eine deutsche Studie von Weinmann et al. herangezogen, die den Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C mit 46 % angibt.</p> <p>Somit bleibt festzustellen, wie hoch der Anteil der Betroffenen mit BCLC-Stadium C ist und welche Quellen zur Bestimmung dieses Anteils belastbarere Aussagen liefern, um so insgesamt eine genauere Angabe zur realen Obergrenze treffen zu können.</p>	

Literaturverzeichnis

- (1) Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Lenvatinib Modul 3B. 2018
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom. 2019.
- (3) Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab Modul 3A. 2020

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1061 Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A20-97, Version: 1.0

5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	12.03.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/ Tecentriq® Verfahrensnummer 2020-12-01-D-603
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib), welcher am 20. August 2018 in der europäischen Union zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zugelassen wurde (EU Commission 2018).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst u.a.:</p> <p>„Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (European Medicines Agency (EMA) 2021).</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Tecentriq® (Wirkstoff Atezolizumab) in Kombination mit Bevacizumab im Anwendungsgebiet des hepatozellulären Karzinoms betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab legt der G-BA unter anderem die folgende Fragestellung fest: „erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben“ und deren</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>e) <u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib oder Lenvatinib <p>f) <u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>Zum Kriterium 4 der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leberzirrhose durch das Stadium „Child-Pugh B“ klassifiziert wird (IQWiG 2021).</p> <p>Für diese Fragestellung wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) <i>Best supportive Care</i> (BSC) definiert. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvatinib (Anwendungsgebiet hepatozelluläres Karzinom), bei dem in Hinblick auf das Anwendungsgebiet und das Child-Pugh-Stadium der Patienten in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie 304 vergleichbare Bedingungen wie für die der Bewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zu Grunde liegenden Studie IMbrave150 vorliegen, hat der G-BA ebenfalls eine Differenzierung nach dem Child-Pugh-Stadium vorgenommen.(IQWiG 2021, Eisai GmbH 2018, Roche Pharma AG 2020)</p> <p>Diese Differenzierung erfolgte obwohl Eisai in der Stellungnahme vom 23.01.2019 zu Lenvatinib ausführlich und nachvollziehbar begründet hat, warum die Studie 304 zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib auch für all jene Patienten herangezogen werden sollte, die weiterhin für einen systemischen Therapieansatz in Frage kommen, unabhängig vom Child-Pugh-Score des einzelnen Patienten.(Eisai GmbH 2019)</p> <p>Der G-BA hat für Patienten, die einen Child-Pugh Score von 7 bis 9 aufwiesen, BSC als ZVT bestimmt. Dieser Einteilung kann sich Eisai insofern anschließen, dass für Patienten mit einem Child-Pugh Score von 7 bis 9, für die keine systemische Therapie mehr infrage kommt, BSC eine angemessene ZVT ist. Da diese Patienten nicht den</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde in der vorliegenden Indikation durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms.</p> <p>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.</p> <p><i>Patientengruppe a</i></p> <p>Laut den aktuellen Leitlinien kommt für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Gemäß der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeinzustand aufweisen, der eine systemische Therapie ermöglicht, ist auch die Teilnahme an der Zulassungsstudie für ein neues Medikament mit einer bis zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesenen Wirksamkeit nicht vertretbar. Zusätzlich gibt es auch Patienten mit einem Child-Pugh Score von 7 bis 9, die noch für eine systemische Therapie in Frage kommen. Eisai möchte nochmals darauf hinweisen, dass für eine Therapieentscheidung nicht der Child-Pugh Score relevant ist, sondern die patientenindividuelle Eignung für eine systemische Therapie. In diesem Fall muss eine systemische Therapie die ZVT sein. Etwas anderes wäre im Rahmen von Zulassungsstudien ethisch nicht vertretbar.(Eisai GmbH 2019) Dieser Zusammenhang wurde damals ebenfalls in der mündlichen Anhörung zu Lenvatinib thematisiert (G-BA 2019)</p> <p>Auch die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (Stand: 02/2021) sieht für Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) und einer Eignung für eine systemische Therapie BSC nicht als alleinige Behandlungsoption, sondern lässt die Möglichkeit offen, Patienten mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, entweder Sorafenib oder eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1 Antikörper anzubieten (AWMF, DKH and DKG 2021)</p> <p>Fazit</p> <p>Eisai bittet den G-BA bei der verbindlichen Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die obigen Ausführungen entsprechend zu berücksichtigen.</p>	<p>vorliegenden Evidenz zur Erstlinientherapie in diesem Anwendungsgebiet kommen sowohl Sorafenib als auch Lenvatinib als eine Standardtherapie in Betracht. Sorafenib zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo und wurde 2007 zugelassen. Für das demgegenüber noch recht neue Lenvatinib wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patienten mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie durch den G-BA festgestellt. In Leitlinien wird Lenvatinib für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms entsprechend seiner Zulassung empfohlen. Zudem weist Sorafenib laut medizinischer Fachkreise ein spezifisches, therapielimitierendes Nebenwirkungsprofil auf, von dem sich das spezifische Nebenwirkungsprofil von Lenvatinib qualitativ unterscheidet, was den Stellenwert von Lenvatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Versorgung begründet. Lenvatinib wird daher neben Sorafenib als eine weitere gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet, obwohl für Lenvatinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.</p> <p><i>Patientengruppe b</i></p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen in aktuellen Leitlinien kann eine systemische Therapie für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B) nicht empfohlen werden. Daher wird ausschließlich Best-Supportive-</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Care für Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. EU Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 20.8.2018 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)3725(final) for “Lenvima - lenvatinib”, a medicinal product for human use. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Lenvima : EPAR - Product Information, Stand: 15.01.2021. 2021.
3. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1061 Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
4. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lenvatinib (Lenvima®) - Modul 3B - Vorgangsnummer 2018-10-01-D-379. 2018.
5. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq®) - Modul 3 A - Vorgangsnummer 2020-12-01-D-603). 2020.
6. Eisai GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V - Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom), Vorgangsnummer: 2018-10-01-D-379, IQWiG-Bericht Nr. 694. 2019.
7. G-BA. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lenvatinib. 2019.
8. AWMF, DKH, DKG. Konsultationsfassung S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome - Langversion 2.01 (Konsultationsfassung) – Februar 2021 AWMF-Registernummer: 032 - 053OL. 2021.

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.03.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentrig®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zu den Responderanalysen:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert in seiner Nutzenbewertung zu Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) bei der Auswertung der Responderanalysen für die VAS des EQ-5D.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte wurden vom IQWiG nicht herangezogen. Als Begründung verweist das IQWiG auf die Allgemeinen Methoden des Instituts: „Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).“</p> <p>Aus Sicht von MSD fehlen ausreichende Belege für eine Festsetzung einheitlicher Schwellenwerte. Es empfiehlt sich daher eine indikations- und studienspezifische Abwägung der Erhebungsinstrumente und der herangeführten verwendeten Relevanzschwellen. Bereits in der Praxis etablierte und validierte Schwellenwerte zur Beurteilung einer klinischen Relevanz, welche</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie Morbidität unter „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“:</p> <p>In der Studie IMbrave150 wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.</p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In der Responderanalyse zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 Punkte nachgereicht. Auch diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigt sich bezüglich dieses Responsekriteriums für den Endpunkt Gesundheitszustand ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.</p> <p>Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein bedeutsamer Vorteil vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zudem in der Nutzenbewertung bereits akzeptiert worden sind, sollten beibehalten werden.</p>	
<p>Anmerkung zum Vorgehen der Ableitung des Zusatznutzens für einzelne Subgruppen:</p> <p>Grundsätzlich ist eine Abwägung über die Aussagekraft der Daten im Falle der Verfügbarkeit mehrerer Datenschnitte auf Ebene der einzelnen Endpunkte zu begrüßen.</p> <p>Im Falle der Datenverfügbarkeit für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab zieht das IQWiG entgegen dem Vorgehen des pU beim Endpunkt Gesamtüberleben den jüngsten Datenschnitt mit entsprechend der längsten Beobachtungsdauer für die Ableitung des Zusatznutzens heran, der allerdings nur für die globale Kohorte der Studie IMbrave 150 vorliegt.</p> <p>In der Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben nach Ätiologie des HCC (Hepatitis B, Hepatitis C, nicht viral) werden die Ergebnisse der Subgruppen Hepatitis B und Hepatitis C in eine nicht prä-spezifizierte Gruppe „viral“ meta-analytisch zusammengefasst und die Interaktion „viral“ vs. „nicht viral“ untersucht. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der entsprechend der Studienplanung die Subgruppen Hepatitis B und C als eigene Subgruppen betrachtet.</p> <p>Das IQWiG begründet das Vorgehen nicht weiter in seiner Nutzenbewertung. MSD geht davon aus, dass entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 die Subgruppen Hepatitis B und Hepatitis C im paarweisen Interaktionstest ein nicht-signifikantes</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie „Mortalität“:</p> <p>Das Gesamtüberleben war einer der ko-primären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie IMbrave150 und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache definiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 31.08.2020 war in der Atezolizumab + Bevacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Dabei zeigt sich in den Subgruppenanalysen für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass insgesamt aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IMbrave150 vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.08.2020 für die Patienten der Gesamtpopulation der Studie.</p> <p>Durch eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC war in der Studie IMbrave150 präspezifiziert; als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung wurde das Merkmal Ätiologie des HCC nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnis zum Niveau $\alpha = 0,05$ zeigen (bei gleichzeitiger Signifikanz zur Subgruppe nicht-viral), sodass diese beiden Gruppen aus methodischer Sicht zusammen gefasst werden können. Eine Beschreibung des Vorgehens in der Nutzenbewertung des IQWiG wäre aus Sicht von MSD hilfreich.</p> <p>Da sich zudem die Ätiologien, Verläufe, Prognosen und Therapieoptionen zwischen Hepatitis B und C unterscheiden, wäre eine medizinisch bzw. klinische Einordnung für das Vorgehen des IQWiG aus Sicht von MSD zu begrüßen.</p>	<p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC wurde in der Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet und zeigte sich darüber hinaus in keinem weiteren Endpunkt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Experten zu den Subgruppenergebnissen für Patienten mit viraler Ätiologie und nicht viraler Ätiologie des HCC werden diese nicht als ausreichend belastbar erachtet, um in der Gesamtbewertung eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vorzunehmen. Diese Subgruppenergebnisse werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung: „...In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Sorafenib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Zusätzlich zeigt sich in einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Ätiologie des HCC eine Effektmodifikation. Für die Patienten mit viraler Ätiologie des HCC zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Demgegenüber zeigt sich für die Subgruppe der Patienten mit nicht viraler Ätiologie kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Die vorliegenden Subgruppenergebnisse zur Ätiologie des HCC werden derzeit als nicht ausreichend belastbar erachtet, um eine entsprechend getrennte Bewertung zum Zusatznutzen vornehmen zu können.</p> <p>...“</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

—

5.6 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq (HCC / 2020-12-01-D-603)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorbemerkung:</u></p> <p>Die AstraZeneca GmbH ist von dem vorliegenden Nutzenbewertung insofern betroffen, als auch zwei Produkte aus dem eigenen Hause für dasselbe Anwendungsgebiet entwickelt werden (Durvalumab ± Tremelimumab; vgl. www.clinicaltrials.gov: Studiennummer NCT03298451). Ein Zulassungsantrag ist für 2022 avisiert.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab adressiert die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation der Patienten im Stadium Child Pugh B.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf „erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: mit Child-Pugh B“. Hierfür hatte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ festgelegt.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca sollte geprüft werden, ob, basierend auf der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz, die festgelegte zVT neben ausschließlichem ‚Best Supportive Care‘ nicht auch eine Behandlung mit dem Multikinasehemmer Sorafenib als patientenindividuelle Option umfassen sollte.</p> <p>Nach einer eigenen orientierenden Literatur- und Leitlinien-Recherche stellt sich der Eindruck ein, dass im Versorgungsalltag zumindest ein Teil der Patienten mit Child-Pugh-B-Leberfunktionseinschränkung auch mit Sorafenib behandelt werden könnte (und vermutlich auch wird). Die Frage, wie Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung gemäß Child-Pugh B-Stadium am zweckmäßigsten zu behandeln seien, ist von großer Relevanz, da dies einen vergleichsweise hohen Anteil von Patienten mit HCC</p>	<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>g) <u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib oder Lenvatinib <p>h) <u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrifft und die Prognose besonders schlecht bzw. der ungedeckte medizinische Bedarf besonders hoch ist.</p> <p>Die Zulassung von Sorafenib umfasst grundsätzlich auch Child-Pugh-B-Patienten. [1] Dies ungeachtet der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Zulassung Daten von lediglich 14 Studienpatienten vorlagen. Aus Sicht der EMA deuteten die ihr vorgelegten Daten dennoch auf einen klinisch relevanten Effekt hin (auch wenn dieser für geringer gehalten wurde als bei Child-Pugh-A-Patienten), und es gab es keine spezifischen Verträglichkeits-Vorbehalte. [5]</p> <p>Später publizierte Daten aus klinischen Studien und auch Real-World-Beobachtungsstudien haben bestätigt, dass auch Patienten, im Stadium Child-Pugh B von einer Behandlung mit Sorafenib profitieren können. Insbesondere für die Teilpopulation der Child-Pugh-B-Patienten mit einem zugrundeliegenden Summenwert von 7 kann nach den vorliegenden Erkenntnissen auf patientenindividueller Ebene eine Behandlung mit Sorafenib erwogen werden. Die Auswertung bspw. des GIDEON-Registers zeigte, dass Sorafenib zu etwa einem Fünftel bei Patienten im Stadium Child-Pugh B eingesetzt wurde (der Rest waren Patienten im Stadium Child-Pugh A). Vergleichbar hoch war der Anteil der mit Sorafenib behandelten Child-Pugh-B-Patienten in der in Deutschland und Österreich durchgeführten prospektiven, nicht-interventionellen INSIGHT-Beobachtungsstudie [12; 2; 10; 14; 9; 3; 6; 11; 15; 7]</p>	<p>Zum Kriterium 4 der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde in der vorliegenden Indikation durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die aktuellen US-NCCN-Leitlinien empfehlen, basierend auf Phase-2-Studien-Subgruppenanalysen sowie Beobachtungsdaten (darunter auch GIDEON), eine Therapie mit Sorafenib ggf. auch bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung gemäß Child Pugh B7 (d.h. mit einem zugrundeliegenden Child-Pugh-Summenscore von 7) zu erwägen – mit Ausnahme jedoch von solchen Patienten, die erhöhte Bilirubin-Werte aufweisen. Auch die Konsultationsfassung für die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome vom Februar 2021 (die alte S3-Leitlinie ist abgelaufen) adressiert den weiterentwickelten wissenschaftlichen Kenntnisstand und schlägt nun auch die Möglichkeit einer Sorafenib-Behandlung für einzelne HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B vor (vgl. Statement 3.81).[13; 4]</p> <p>Eine etwaige Therapie von Patienten im Stadium Child Pugh B mit Sorafenib ist nach derzeitigem Evidenz- und Empfehlungsstand stets eine <i>patientenindividuelle</i> Entscheidung. [13; 8; 4]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem</p>	<p>eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen.</p> <p><i>Patientengruppe a</i></p> <p>Laut den aktuellen Leitlinien kommt für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage. Gemäß der vorliegenden Evidenz zur Erstlinientherapie in diesem Anwendungsgebiet kommen sowohl Sorafenib als auch Lenvatinib als eine Standardtherapie in Betracht. Sorafenib zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo und wurde 2007 zugelassen. Für das demgegenüber noch recht neue Lenvatinib wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patienten mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie durch den G-BA festgestellt. In Leitlinien wird Lenvatinib für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms entsprechend seiner Zulassung empfohlen. Zudem weist Sorafenib laut medizinischer Fachkreise ein spezifisches, therapielimitierendes Nebenwirkungsprofil auf, von dem sich das spezifische Nebenwirkungsprofil von Lenvatinib qualitativ unterscheidet, was den Stellenwert von Lenvatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Versorgung begründet. Lenvatinib wird daher neben Sorafenib als eine weitere</p>

Stellungnehmer:AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hepatozellulärem Karzinom im Stadium Child Pugh B, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ist eine „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Berücksichtigung von ‚Best Supportive Care‘ und ggf. Sorafenib.“</p>	<p>gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet, obwohl für Lenvatinib in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.</p> <p><i>Patientengruppe b</i></p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen in aktuellen Leitlinien kann eine systemische Therapie für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B) nicht empfohlen werden. Daher wird ausschließlich Best-Supportive-Care für Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Literaturverzeichnis

- [1]
Bayer AG, "Nexavar® 200 mg Filmtabletten – Fachinformation (September 2019)." Accessed: Jan. 07, 2020. [Online]. Available: www.fachinfo.de.
- [2]
J. Chiu *et al.*, "The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: A retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits," *Cancer*, vol. 118, no. 21, pp. 5293–5301, Nov. 2012, doi: 10.1002/cncr.27543.
- [3]
L. L. de Guevara, L. Dagher, V. M. Arruda, K. Nakajima, and M. Kudo, "Sorafenib treatment by Child–Pugh score in Latin American patients with hepatocellular carcinoma," *Future Oncology*, vol. 16, no. 31, pp. 2511–2520, Nov. 2020, doi: 10.2217/fo-2020-0323.
- [4]
DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie), "Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome - Langversion 2.01 (Konsultationsfassung) – Februar 2021; AWMF-Registernummer: 032 - 053OL." Feb. 2021, Accessed: Mar. 22, 2021. [Online]. Available: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_Hepatozellul%C3%A4re_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.01.pdf.
- [5]
European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "NEXAVAR – Scientific Discussion (Variation), 20. Sep 2007 - Procedure No. EMEA/H/C/690/II/05." Accessed: Jan. 07, 2020. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/nexavar-h-c-690-ii-05-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf.
- [6]
A. Federico *et al.*, "Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis," *Oncology Letters*, vol. 9, no. 4, pp. 1628–1632, Apr. 2015, doi: 10.3892/ol.2015.2960.
- [7]
T. M. Ganten *et al.*, "Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma—Results of the Observational INSIGHT Study," *Clinical Cancer Research*, vol. 23, no. 19, pp. 5720–5728, Oct. 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0919.
- [8]
J. D. Gordan *et al.*, "Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 36, pp. 4317–4345, Dec. 2020, doi: 10.1200/JCO.20.02672.
- [9]
Y. Ji *et al.*, "Sorafenib in Liver Function Impaired Advanced Hepatocellular Carcinoma," *Chinese Medical Sciences Journal*, vol. 29, no. 1, pp. 7–14, Mar. 2014, doi: 10.1016/S1001-9294(14)60017-1.
- [10]
J. E. Kim *et al.*, "Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function," *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 68, no. 5, pp. 1285–1290, Nov. 2011, doi: 10.1007/s00280-011-1616-x.
- [11]

C. R. G. Leal *et al.*, “Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study,” *Investigational New Drugs*, vol. 36, no. 5, pp. 911–918, Oct. 2018, doi: 10.1007/s10637-018-0621-x.

[12]

J. A. Marrero *et al.*, “Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study,” *Journal of Hepatology*, vol. 65, no. 6, pp. 1140–1147, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.

[13]

National Cancer Comprehensive Network, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Hepatobiliary Cancers, Version 1.2021 – March 5, 2021.” Accessed: Mar. 21, 2021. [Online]. Available: www.nccn.org.

[14]

T. Pressiani *et al.*, “Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis,” *Annals of Oncology*, vol. 24, no. 2, pp. 406–411, Feb. 2013, doi: 10.1093/annonc/mds343.

[15]

K. Rasul, A. Issameldin, S. Elazzazi, R. Ghasoub, and A. Gulied, “Can we use Sorafenib for advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Child Pugh B?,” *Gulf J Oncolog .*, vol. 1, no. 17, pp. 82–4, Jan. 2015.

-

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie legt der G-BA Sorafenib oder Lenvatinib fest.</p> <p>Für (B) Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG für (A) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Subgruppe mit viraler Ätiologie des HCC bzw. einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe mit nicht viraler Ätiologie des HCC. Die Bewertung ergibt sich aus zahlreichen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteilen in allen Endpunktkategorien. Für (B) sei der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Atezolizumab (D-603)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2021
von 12:22 Uhr bis 12:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Buhck
Herr Dr. Daniels-Trautner
Herr Enderlein
Herr Zortel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios
Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Peters
Herr Dr. Roxlau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hohenberger
Frau Gröbner

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Dr. Sinn
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS):**

Herr Prof. Bitzer

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Vogel

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:22 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet, hier hepatozelluläres Karzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, AstraZeneca, Bayer Vital, Eisai, MSD Sharp & Dohme, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, die DGVS und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Roche Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Buhck, Herr Dr. Daniels-Trautner, Herr Enderlein und Herr Zortel, den kenne ich noch gar nicht. – Herr Zortel, sind Sie heute zum ersten Mal dabei?

Herr Zortel (Roche Pharma): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hatte ich noch nie auf der Liste. – Frau Sinn und Herr Professor Wörmann von der DGHO müssten da sein, Herr Professor Bitzer von der DGVS und Herr Professor Vogel von der AIO sowie Herr Rasch vom vfa, Herr Dintsios und Frau Beinhauer von Bayer Vital, Herr Peters und Herr Dr. Roxlau von Eisai, Frau Hohenberger und Frau Gröbner von MSD Sharp & Dohme. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung die aus unserer Sicht zentralen Punkte benennen zu dürfen. Herr Professor Hecken, wenn Sie gestatten, würde ich meinen Kollegen zunächst die Möglichkeit geben, sich bei allen persönlich vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, gerne.

Herr Enderlein (Roche Pharma): Mein Name ist Lukas Enderlein, ich bin der für das Dossier verantwortliche HTA-Manager.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Mein Name ist Hartmut Buhck, Arzt von Beruf, und ich freue mich darauf, mit Ihnen die medizinischen Aspekte dieses Verfahrens diskutieren zu dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Zortel (Roche Pharma): Guten Tag! Mein Name ist Max Zortel, und ich bin als Statistiker verantwortlich für die methodischen Aspekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in unserer Abteilung für die frühe Nutzenbewertung. – Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 und zählt als Immunonkologikum zur Gruppe der Checkpointinhibitoren. 2017 wurde Atezolizumab erstmals zur Anwendung in onkologischen Indikationen zugelassen. Heute wollen wir über die Zulassung aus dem Oktober letzten Jahres sprechen, nämlich die Erstlinienbehandlung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab von Patienten mit einem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinom, oder HCC. Das HCC ist eine aggressive Tumorerkrankung und zählt zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Bei der Mehrheit der Patienten mit einem HCC erfolgt die Diagnose bereits in einem so fortgeschrittenen Stadium, dass ihnen nur noch palliative Therapieoptionen angeboten werden können.

Die dem HCC zugrunde liegende Leberzirrhose mit reduzierter Leberfunktion schränkt die infrage kommenden systemischen Therapien stark ein und begrenzt die Prognose der Patienten weiter. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, Sorafenib, war über zehn Jahre Standard im Anwendungsgebiet. Das mediane Gesamtüberleben unter Sorafenib liegt bei etwa einem Jahr. Die Verträglichkeit kann sich therapieeinschränkend auswirken. Es besteht also ein bedeutender Bedarf nach neuen Therapiemöglichkeiten, die entweder die Überlebenszeit verlängern oder besser verträglich sind bzw. idealerweise beides miteinander verbinden. Mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt nun ein Durchbruch vor, den es so im Anwendungsgebiet noch nicht gegeben hat, nämlich eine neue Therapieoption, die nicht nur erheblich wirksamer, sondern auch deutlich besser verträglich ist als der langjährige Standard. Dabei beruhen die Ergebnisse, über die wir heute sprechen, auf der randomisierten kontrollierten Studie IMbrave150, in der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib verglichen wurde. In die Studie wurden über 500 Patienten mit einem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC mit Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Für das Anwendungsgebiet B – Patienten mit Child-Pugh-Status B – liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wie wir im Dossier dargestellt haben und wie aus der Nutzenbewertung des IQWiG hervorgeht, weist die Kombinationstherapie mit Atezolizumab in allen vier Dimensionen des Zusatznutzens klinisch höchst relevante Verbesserungen auf. Gehen wir nun kurz diese vier Dimensionen durch:

Erstens zur Mortalität: Das Gesamtüberleben der Patienten im Kombinationsarm mit Atezolizumab war in der IMbrave150 gegenüber Sorafenib deutlich verlängert, das Risiko zu versterben war um 42 Prozent reduziert. Dabei war das Konfidenzintervall der Hazard Ratio für die globale Studienpopulation in beiden Datenschnitten komplett unter dem für das IQWiG entscheidenden Schwellenwert für einen erheblichen Zusatznutzen.

Zweitens zur Morbidität: Unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab kam es zu einem deutlich verbesserten Ansprechen und einem verlängerten progressionsfreien Überleben. Außerdem fanden sich signifikant verlängerte Zeiten bis zum Auftreten nahezu aller patientenberichteten Symptome. Besonders hervorzuheben sind hier Fatigue und Diarrhö. Beides sind für Patienten mit HCC belastende und schwerwiegende Symptome. Sie bestimmen maßgeblich den Alltag der Patienten und schränken massiv die Möglichkeit zur

Teilhabe ein. Aus der gezeigten Verbesserung ergibt sich auch für die Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab.

Drittens gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hier zeigten sich in der IMbrave150 Verbesserungen in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 einschließlich der sozialen Funktion, der kognitiven Funktion und des globalen Gesundheitsstatus.

Viertens zur Verträglichkeit: Die Kombinationsbehandlung mit Atezolizumab plus Bevacizumab zeigt in der IMbrave150 ein günstigeres Verträglichkeitsprofil als die Behandlung mit Sorafenib als Einzelsubstanz. Dies ist besonders eindrücklich beim Hand-Fuß-Syndrom, das in der schweren Ausprägung im Kombinationsarm mit Atezolizumab überhaupt nicht auftrat.

Zusammenfassend steht nun mit Atezolizumab plus Bevacizumab eine Therapie für Patienten mit HCC zur Verfügung, die klinisch hoch bedeutsame Verbesserungen gegenüber der langjährigen Standardtherapie Sorafenib in allen vier Zusatznutzendumänen ermöglicht. Besonders hervorzuheben ist dabei zum einen der erhebliche Vorteil im medianen Gesamtüberleben, zum anderen wird dieser nicht wie so oft mit einer Verschlechterung von Verträglichkeit und subjektivem Empfinden erkaufte. Es zeigten sich stattdessen erhebliche Verbesserungen bei patientenberichteten Symptomen wie Diarrhö und Fatigue, die Patienten im Alltag schwer einschränken können, sowie bei der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich damit für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab bei Patienten im Anwendungsgebiet mit Child-Pugh-Klasse A klar ein erheblicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Daniels-Trautner, für diese Einführung. – Für mich ist die entscheidende Frage, die ich heute gerne beantwortet haben möchte: Wie sieht es mit den Effektmodifikationen aus? Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung bezogen auf den Endpunkt Gesamtüberleben differenzierte Bewertungen für Patienten mit viraler und nicht viraler Ätiologie vorgenommen, weil es hier Effektmodifikationen gesehen hat. Für mich ist die wirklich spannende Frage, wie die Aussagekraft dieses Subgruppeneffektes von den Klinikern gesehen wird. Lässt er sich irgendwie aufgrund der Krankheitsbiologie erklären, oder haben wir es hier mit anderen Einflussfaktoren zu tun? Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme zu dieser Subgruppenanalyse schon einiges gesagt. Herr Wörmann, Sie haben sich jetzt auch hier gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ein ganz prominentes Panel an Experten bitten können, zusammenzukommen. Ich muss fairerweise sagen, vielleicht hat es sogar einen Vorteil bei COVID-19. Es ist für uns fast einfacher, jetzt jemanden einzuladen, als wenn er per Reise von Tübingen zu Ihnen kommen muss. – Jetzt zum Fachlichen: Wir haben eine ganz ungewöhnliche Situation, auch zu dem, was wir heute Morgen diskutiert haben. Wir haben unterschiedliche Zahlen, wie wir die Bewertung von Arzneimitteln vornehmen. In der Onkologie, haben wir einmal die HTA-getriggerten, wir haben zusätzlich die sogenannte ESMO-Skala der European Society of Medical Oncology. Die hat etwas andere Kriterien, stimmt nicht immer mit den AMNOG-Verfahren überein, aber man hat hier ungewöhnlicherweise eine Fünf gegeben. Das ist die höchstmögliche Bewertung. Das reflektiert schon, warum wir uns hier in einer für uns erfreulicherweise sehr positiven und eher seltenen Situation befinden. Ich kann an die Kollegen weitergeben. Der Punkt, den wir bezüglich der Ätiologie machen, ist, dass die nicht viral bedingten Hepatitiden, die Zirrhose,

eine ungewöhnlich gute Prognose mit einem mittleren Überleben von 18 Monaten hat, was wir in anderen Studien so nicht sehen, sodass wir eher denken, dass hier, warum auch immer, bei der relativ kleinen Zahl der Patienten eine Positivselektion stattgefunden hat. Deshalb der Hinweis, dass es sich hier um ein Zufallsphänomen handelt. Es ist eine kleine Gruppe von 53 Patienten. Wir sehen, dass die Gruppe, die vom IQWiG extra isoliert wurde, sicher nachzuweisen ist, die kann man so sehen, in sich sehr heterogen ist und wir sonst bisher diesen Parameter nicht prädiktiv für die bisherigen Therapien genommen haben, auch nicht für andere Angiogenese-Inhibitoren wie Ramucirumab. Deshalb die Zurückhaltung, hierauf jetzt eine eigene prädiktiv bestimmende Gruppe zu definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen Herr Bitzer, Herr Vogel, Frau Sinn. Wer möchte? – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Wir haben das Statement gemeinsam verfasst und können das in weiten Teilen unterstützen. Erst einmal muss man festhalten, dass die nicht viralen ein heterogenes Kollektiv sind. Wir müssen zwischen alkoholischer Hepatitis und nicht alkoholischer Hepatitis unterscheiden. Diese Auftrennung ist aktuell in den klinischen Studien aufgrund des Overlaps nicht gut möglich, das heißt, es ist keine saubere Trennung. Von den Immuntherapiestudien und auch aus präklinischen Modellen wissen wir schon, dass möglicherweise die fettleberassoziierte Hepatitis und das daraus entstehende HCC etwas weniger auf eine Immuntherapie anspricht. Das ist aber in keinsten Weise in dieser Kombinationsbehandlung durch irgendeine Evidenz belegbar oder gezeigt worden, auch in präklinischen Modellen, sodass man da extrem vorsichtig sein muss. Ich glaube nicht, dass die nicht viralen Hepatitiden eine prognostisch gute Gruppe sind. Die Daten, die wir in der Vergangenheit gesehen haben, zeigen, dass alle HCC unabhängig von der Ätiologie gleichermaßen extrem schlecht laufen mit diesem medianen Überleben von deutlich unter zwei Jahren und jetzt mit den neuen Medikamenten immerhin von 20 Monaten. Was wir schon in der CheckMate-Studie mit Nivolumab gesehen haben, war, dass in dieser Studie die nicht viralen aus einem uns noch nicht erklärbaren Grund mit Sorafenib besser gelaufen sind. Wir haben früher gedacht, die Hepatitis-B-infizierten Patienten würden mit Sorafenib gut laufen. In den letzten beiden Studien scheinen auch die alkoholischen Hepatitiden gut zu laufen, aber, wie Herr Wörmann schon sagte, das sind sehr kleine Patientenkollektive, und ich würde dringendst davon abraten, das überzuinterpretieren, insbesondere da wir im Moment auch keine molekulare Erklärung für diese Effekte haben würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Vogel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Bitzer und dann Herrn Vervölgyi vom IQWiG. – Herr Bitzer.

Herr Prof. Bitzer (DGVS): Ich kann nur das, was Herr Wörmann und Herr Vogel gesagt haben, unterstreichen. Wir haben es schon zusammen diskutiert. Noch eine Anmerkung zu der kleinen Gruppe von 53 Patienten: Mir war aus den Daten nicht ganz klar geworden, wie viele der 53 Patienten tatsächlich eine weitere Therapie mit einem Checkpointinhibitor bekommen haben. Bei dem Gesamtkollektiv gibt es diese Zahlen. Das sind ungefähr 20 Prozent der Patienten, die mit Sorafenib behandelt worden sind, in der Erstlinie auch noch mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden, was für die Beurteilung der Studie berücksichtigt werden muss. Von daher hatte sich für uns die Frage gestellt, wie viele der 53 Patienten, die eine kleine Gruppe sind, weiterbehandelt worden sind. Vielleicht gibt es da irgendwelche Verschiebungen, die das durchaus erklären könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage genau zu diesem Aspekt, nämlich zu der Effektmodifikation der Ätiologie. Ich verstehe das so, dass die nicht virale oder das Stratum der Patienten nicht viraler Ätiologie ein sehr heterogenes ist; das habe ich gerade so mitbekommen. Das haben Sie auch in der Stellungnahme geschrieben. In den Daten sieht man das erst einmal nicht so. Deshalb war es für uns sinnvoll, dieses Subgruppenmerkmal zu betrachten, zumal hier in der Situation dieser Studie, der IMbrave150, das so ist, dass die Hälfte der Patienten aus Asien kommt und sich die Ätiologie zwischen Asien und Europa deutlich unterscheidet. Während in Asien vornehmlich Hepatitis B die Ätiologie ist, ist es in Europa anders, was ein Grund dafür war, dieses Subgruppenmerkmal zu betrachten. Der pU begründet das im Studienprotokoll ähnlich, dass genau das der Grund sein könnte, warum unterschiedliche Effekte auftreten könnten. Es ist nicht unbedingt so, dass wir uns das alleine ausgedacht hätten, dieses Subgruppenmerkmal zu betrachten.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Darf ich einmal fragen, worum es jetzt genau geht? Wollen Sie sagen, dass Sorafenib bei den nicht viralen Hepatitiden besonders wirksam ist, oder was ist genau der Punkt, was gesagt und gezeigt werden soll? Die Wirksamkeit in den Gruppen ist für Atezolizumab/Bevacizumab, wenn man sich das mediane Überleben anschaut, nicht wirklich unterschiedlich. Was auffällt, ist, dass es im Sorafenibarm ist. Also, ist es jetzt eine Neubewertung der Wirksamkeit von Sorafenib, oder was ist genau der Punkt?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, darum geht es nicht. Erst einmal geht es darum, dass man eine Effektmodifikation gezeigt hat, und die tritt auf, wo auch immer die auftritt. Es geht darum, der Effekt in den beiden Gruppen zwischen Atezolizumab/Bevacizumab und Sorafenib auf der anderen Seite gibt es eine Modifikation dieses Effektes, wo immer der herkommt. Der ist erst einmal da, und mit dem muss man umgehen. Wo der herkommt, ist die Frage. Herr Wörmann hat gerade argumentiert, es könnte gegebenenfalls eine Positivselektion der Patienten mit nicht viraler Genese sein. Aber dann müsste ich mich fragen: Gilt das nicht genauso gut für den Interventionsarm? Wäre die gleiche Positivselektion der Patienten nicht auch da zu sehen? Und müsste man nicht davon ausgehen, dass auch da eine bessere Prognose wäre?

(Zuruf von Herrn Prof. Dr. Vogel)

Der Hersteller argumentiert in seiner Stellungnahme damit, dass sich die unterschiedlichen prognostischen Faktoren zwischen den Armen unterschiedlich verteilen, genau in diesem Stratum der Patienten mit viraler Genese. Das könnte man theoretisch statistisch prüfen. Ich weiß nicht, ob er das gemacht hat. Das wäre jetzt eine Frage an den Hersteller: Haben sie das gemacht? Haben Sie sich angeschaut, ob der Punkt – – Es geht nicht um das Child-Pugh-Stadium; das unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen in dem Stratum der Patienten mit viraler Genese. Man könnte das adjustieren und dann schauen, ob die Effektwirkung so bestehen bleibt. Das könnte man zum Beispiel machen. Das wäre jetzt eine Frage, die ich zum Beispiel an den Hersteller hätte, und die andere Frage, wie gesagt, an Herrn Wörmann: Müsste diese Positivselektion nicht eigentlich auch für den Interventionsarm gelten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann pU als Erstes. – Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Vielleicht gehe ich kurz direkt auf die Frage ein, ob wir weitere Tests durchgeführt haben. Wenn man sich noch eine weitere Verteilung in einer Subgruppe anschaut, werden es immer weniger Patienten. Deshalb wollten wir keine weiteren Tests durchführen, sondern das rein deskriptiv darstellen. Generell zu der Frage der Ätiologie möchte ich noch anmerken, dass es so ist, und so begründen wir das auch. Es gibt genau einen positiven Interaktionstest. Den haben wir uns angeschaut. Aber es ist auch zu sagen, dass wir in keinem anderen Endpunkt eine positive Interaktion sehen. Das heißt, über alle Endpunktdomänen hinweg sehen wir diesen Effekt nicht, sondern einfach einen erheblichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann zum zweiten Teil.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich wollte Herrn Vervölgyi nicht in die Defensive drängen, dass sie solche Interaktionsanalysen machen, das machen wir laufend in den Studien. Wenn Sie sich das Paper im New England Journal anschauen, das ist komplett. Wir sehen uns jede Untergruppe an und hoffen, dass wir damit Gruppen identifizieren, die besonders oder vielleicht gar nicht profitieren oder von neuen Modifikationen der Schemata profitieren. Unsere Hauptaussage ist: Interessant, aber im Moment nicht relevant, auch weil kleine Gruppe und im Moment schwer erklärbar, nicht, um Ihnen die Argumente wegzunehmen, aber wir hätten aufgrund dieser Daten jetzt keine gute Begründung, Atezolizumab/Bevacizumab wegzunehmen oder jemandem Sorafenib vorher zu geben. Dazu reichen die Daten nicht aus. Also, deshalb noch mal Wiederholung: hypothesenbildend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke. – Um das klarzustellen: Es geht nicht darum, dass man hier irgendjemandem etwas wegnehmen will. Wie Sie in unserer Bewertung gesehen haben, auch die Patienten mit nicht viraler Genese haben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bekommen. Es ist nicht so, dass es darum ginge, Zusatznutzen ja oder nein, sondern einfach nur: Ist diese Effektmodifikation ernstzunehmen oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Zuerst eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Woran liegt es, dass nur für ungefähr 40 Prozent der Patienten der PD-L1-Status vorliegt und erhoben wurde? Die zweite Frage geht an die Kliniker. Gibt es Berichte darüber, ob eine Hepatitis den PD-L1-Status beeinflusst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Dazu hat sich Herr Dr. Buhck gemeldet. Bei den Klinikern würde ich als Erstes Herrn Professor Bitzer nehmen. Der hatte sich eben auch schon gemeldet. – Herr Buhck, bitte.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Die Diagnose des HCC lässt sich – anders, als das bei den meisten anderen Tumorerkrankungen ist – rein durch Bildgebung stellen und in der aktuellen noch gültigen S3-Leitlinie ist sogar vorgesehen, dass eine Biopsie nur dann erfolgen sollte, wenn diese therapeutische Konsequenzen hat. Insofern entspricht die Studie IMbrave150 auch dem, was in Deutschland in den Kliniken praktiziert wird. Dadurch war in der Studie nur bei einem Teil der Patienten für die PD-L1-Testung geeignetes Gewebe vorhanden. Die EMA hat das Kombinationsschema aufgrund des doch recht evidenten deutlichen Zusatznutzens

unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen, das nach den vorhandenen Daten mit der EMA natürlich ausgetauscht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buhck. – Dann zu dem Teil Frage an die Kliniker. Als Erstes Herr Professor Bitzer, wobei Sie von vorher noch etwas hatten, aber vielleicht können Sie die Frage mit aufgreifen, dann würde ich die weitergeben. – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Bitzer (DGVS): Ich hatte nur noch eine kurze Anmerkung zu vorher mit der Positivselektion. Wir hatten schon angemerkt, dass es sich um eine kleine Gruppe mit 53 Patienten handelt. Die Frage war, ob die Positivselektion nicht auch bei der anderen Gruppe stattgefunden hat. Das war eine 2-zu-1-Randomisierung. Es waren 100 Patienten mit nicht viraler Genese in der Atezolizumab- und Bevacizumab-Gruppe. Von daher bin ich mir nicht sicher, ob man das mit der Positivselektion so übertragen kann. – Das war nur kurz die Anmerkung von vorher.

Zu dem PD-L1-Status ist es so, dass es mehrere Analysen gibt, was PD-L1-Status und Ansprechen auf Checkpointinhibition beim HCC betrifft. Da ist bisher eigentlich keine gute Korrelation gefunden worden. Wenn man auf die Virushepatitis geht, dann hängt es sicher auch vom Status der Virushepatitis ab. Akute Infektionen haben einen anderen PD-L1-Status als chronische oder behandelte Infektionen. Zum Beispiel die Hepatitis C kann auch behandelt oder ausgeheilt sein. Es gibt, denke ich, wenn man die ganze Gruppe mit Hepatitis B und Hepatitis C ansieht, keinen Hinweis, dass hier eine hohe PD-L1-Expression bei dem Patientenkollektiv vorliegen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) Danke schön. – Ergänzungen dazu von Herrn Vogel, von Frau Sinn oder von Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Ich denke, das Problem wurde schon geschildert, dass wir leider diese unsägliche Situation haben, dass wir dieses HCC auch unabhängig von einer Biopsie diagnostizieren können. Dadurch haben wir im klinischen Alltag von vielen Patienten keine Tumorprobe, und entsprechend fehlen dann auch die molekularen Analysen, um das zu sagen. Es gibt, wie Herr Bitzer schon sagte, keine Korrelation, insbesondere nicht fürs Overall Survival oder fürs PFS für die PD-L1-Expression bei der Immuntherapie, vielleicht ein wenig für die Ansprechrate, aber nicht fürs PFS oder fürs Overall Survival.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja. Man hat versucht, es zu beantworten. Es ist nur interessant, dass die EMA Nachanalysen dazu fordert, auch hinsichtlich des Overall Survival. Es wird auch postuliert, bei den Unsicherheiten, dass hier scheinbar die Gruppe mit der höheren PD-L1-Expression etwas mehr profitiert. Deshalb wäre die Idee gewesen: Henne oder Ei, woran liegt es, ob die Entzündung möglicherweise den PD-L1-Status triggerte, dass es nicht am Virus liegt, sondern vielleicht an einem anderen Faktor, der damit zusammenhängt. Aber das haben wir jetzt diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Keine Ergänzung. Es gibt eine Metaanalyse vom ASCO letzten Jahres. Die haben gezeigt, es gibt keine Korrelation zwischen PD-L1-Status und PFS und Overall Survival. Es gibt die Korrelation zum Ansprechen. Es gibt überhaupt keine Daten für eine Kombinationsbehandlung. Deshalb finde ich es schwierig, zu sagen, dass es das gibt. Wir haben einfach keinen guten Biomarker für die Selektion unserer Patienten. Das ist leider so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogel. – Herr Jantschak, okay? – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Frage hätte ich noch. – Wir sind hier bei der Bewertung eines Checkpointinhibitors, und da ist es nun mal von Bedeutung, sich die immunvermittelten UE anzuschauen. Im Dossier – deshalb die Frage an den Hersteller – haben Sie die immunvermittelten UE nur als einzelne AESI dargestellt, also als UE von besonderem Interesse, ohne eine zusammenfassende Aussage über alle immunvermittelten UE zu machen. In der letzten Bewertung von Atezolizumab zum kleinzelligen Lungenkarzinom haben Sie das noch anders gemacht; da gab es eine zusammenfassende Bewertung. Die war auch vorab so im Protokoll oder im SAP geplant gewesen. Nach meiner Kenntnis ist eine solche zusammenfassende Analyse in diesem Fall auch geplant gewesen. Warum gibt es die hier nicht? Wir haben in der Dossierbewertung extra angemerkt, dass das fehlt, dass das noch ein offener Punkt für uns ist. Sie haben in der Stellungnahme dazu nichts gesagt. Also, was wir bräuchten, wäre eine zusammenfassende Analyse aller immunvermittelten UE, und zwar aller eingehenden PTs ohne Berücksichtigung nur der UE, die mit Kortikosteroiden behandelt worden sind, also genauso, wie Sie es im letzten Dossier gemacht haben. Deshalb meine Frage, warum Sie darauf nicht eingegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Die AESI sind als Teilmenge der unerwünschten Ereignisse in den Gesamtkategorien bewertet bzw. gehen in die Bewertung der Gesamtkategorien ein. Die AESI werden, wie Sie wissen, für die Prüfsubstanzen – in diesem Fall Atezolizumab und Bevacizumab – gezielt definiert, um ein möglichst vollständiges Verträglichkeitsprofil darstellen zu können. Die Tatsache, dass diese AESI im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm gesamthaft gehäuft auftreten, ist in Anbetracht dieser Methodik weniger überraschend. Aus unserer Sicht ist es wichtiger, nicht die triviale Tatsache, dass die AESI insgesamt im Prüfarm häufiger sind, darzustellen, sondern sich genau anzusehen, in welchen Preferred Terms das auftritt, wie bedeutend die sind, wie schwer die Ereignisse sind und wie gut sie sich kontrollieren lassen. Das haben wir nach meiner Überzeugung im Dossier ausreichend deutlich dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buhck. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich noch eine Rückfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Dr. Vervölgyi: Meine Frage war genau: War eine solche zusammengefasste Analyse ursprünglich geplant? Nach meiner Kenntnis geht es aus dem SAP hervor, dass Sie eine solche Analyse planen, die zusammengefasst alle immunvermittelten UE darstellt; ähnlich, wie

Sie es im letzten Dossier auch gemacht haben. Ich wüsste nicht, warum es da nicht gilt, hier aber wohl, nur die einzelnen UE darzustellen. Dass die in die Gesamtraten eingehen, ist keine Frage. Das gilt für jedes einzelne UE. Jedes UE geht in irgendeine Gesamtrate ein. Für die Checkpointinhibitoren ist aber sicherlich von Bedeutung, zu wissen, wie viele immunvermittelten UE auftreten, weil das genau die sind, die wir für diese Wirkstoffklasse zu befürchten haben. Deshalb noch mal meine Frage: War es geplant, und, falls ja, warum haben Sie die Daten nicht dargestellt? Und, falls nein, warum sind Sie hier von dem abgewichen, wie Sie es beim letzten Dossier gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Jetzt werden Sie mit Ihrem alten Dossier, das zum Goldstandard erhoben wird, genagelt. – Herr Buhck oder Herr Zortel, erklären Sie es uns. – Herr Buhck, bitte.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Wir sind im Moment gerade beim Nachschauen. Ich kann Ihnen das ad hoc nicht beantworten. Was ich Ihnen sagen kann, ist, dass wir bei mittlerweile deutlich über 60.000 Patienten unter Atezolizumab-Behandlung, auch nach Rücksprache mit den klinisch tätigen Ärzten, eigentlich ein recht gutes Bild von der Verträglichkeit haben. Die immunvermittelten Ereignisse, die auftreten, sind überwiegend geringgradig, leicht kontrollierbar und mittlerweile in der Ärzteschaft, die mit diesen Therapeutika arbeitet, soweit angekommen, dass sie dort, glaube ich, sagen zu können, beherrscht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine kleine Ergänzung dazu: Hier geht es nicht um das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab alleine, sondern es geht um die vergleichende Bewertung des Nutzens und des Schadens im Vergleich von Atezolizumab plus Bevacizumab zu Sorafenib. Also, genau um diesen Vergleich geht es. Den haben wir in anderen Situationen nicht, weil da eine andere Vergleichstherapie eingesetzt worden ist. Wir müssen schauen, wie die Effekte hier sind. Es geht, wie gesagt, nicht alleine um die Verträglichkeit von Atezolizumab, was Teil der Zulassung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bleibt aber offen. – Weitere Fragen? – Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat sich erledigt. – Ich habe auch keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Das machen Sie doch wieder, Herr Daniels-Trautner, oder macht das ein anderer?

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Nein, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann sind Sie sofort wieder dran, bitte.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Herzlichen Dank für die gute Diskussion. Ich würde gern kurz zusammenfassen: Ich glaube, der Hauptpunkt, über den wir diskutiert haben, war sicherlich, inwiefern beim Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie vorliegt. Uns ist wichtig, zu betonen, dass die Studie für diese Analyse nicht

angelegt war. Wir haben darüber gesprochen, dass es eine sehr kleine Patientengruppe ist, die wir hier betrachten, und dass möglicherweise eine Ungleichverteilung von prognostischen Faktoren vorliegt. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der IMbrave150, dass sich allein aus den anderen Endpunkten ein erheblicher Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A aus unserer Sicht unabhängig von der Ätiologie ergibt.

Insgesamt ist festzustellen: Die Kombinationstherapie mit Atezolizumab hat in der IMbrave150 klinisch hochrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib in allen vier Zusatzdomänen demonstriert. Das Gesamtüberleben war in erheblichem Ausmaß verlängert, das Risiko, zu versterben, war um 42 Prozent reduziert. Auch in der Morbidität zeigten sich durchgehend positive Effekte, so bei der Ansprechrate und beim progressionsfreien Überleben. Die schwerwiegenden und für die Patienten im Alltag sehr belastenden Symptome Fatigue und Diarrhö wurden bedeutsam reduziert. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Verbesserungen im Vergleich zu Sorafenib. In der Verträglichkeit schließlich ergab sich für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab ein günstigeres Profil als für Sorafenib. Insbesondere sei noch einmal darauf hingewiesen, dass schwere Verläufe des Hand-Fuß-Syndroms vermieden werden konnten. Insgesamt ergibt sich damit für uns ein erheblicher Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A für Atezolizumab und Bevacizumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Daniels-Trautner, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unsere Bewertung einzubeziehen haben, was heute diskutiert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Damit können wir diese Anhörung schließen. Damit sind auch die Anhörungen für heute beendet. Danke, dass Sie bei uns waren.

Schluss der Anhörung: 12:57 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2018-B-102 Atezolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Atezolizumab [zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

D-379 Lenvatinib (Beschluss vom 21.03.2019)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atezolizumab Tecentriq®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Tecentriq (Atezolizumab) in Kombination mit Avastin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom.
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	Leberzellkarzinom Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
Mitomycin L01DC03 (Mitomycin medac)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] – fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
Lenvatinib L01XE29 Lenvima®	zur Behandlung des fortgeschrittenen oder inoperablen hepatozellulären Karzinoms (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	26
Referenzen	28

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	best supportive care
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen.

Hinweis: Nicht-medikamentöse Behandlungen wurden für die Synopse nicht berücksichtigt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Leberzellkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.05.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NCCN, NCI, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1522 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom).

Anwendungsgebiet

Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben

a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sorafenib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

keine

3.3 Systematische Reviews

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2019 [3].

Lenvatinib (Lenvima) for Hepatocellular Carcinoma.

Fragestellung

to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib on patient outcomes in the first line treatment of adult patients with unresectable HCC.

Methodik

Population:

- Adults (≥ 18 years) with advanced, unresectable, HCC with no prior syst. therapy for disease

Intervention:

- Lenvatinib

Komparator:

- Sorafenib

Endpunkte:

- Primary: OS, PFS, HRQoL
- Secondary: TTP, ORR, CBR
- Safety: AEs, TEAEs, SAEs, withdrawals due to adverse events (WDAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2019, Embase 1974 to 2019 February 21, Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 21, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung unter Berücksichtigung von Randomisierung, Allocation Concealment, Verblindung, ITT

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1 RCT: REFLECT trial (n=954), non-inferiority (NI) trial

Charakteristika der Population:

- The majority of study participants were < 65 years of age (58%), male (84%), Asian (69%), and had a body weight ≥ 60 kg (69%). Participants almost exclusively had a liver function of Child-Pugh class A (99%), and the majority had Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C disease (79%).
- Baseline characteristics generally well balanced between study arms, with the exception of a higher proportion of patients in the lenvatinib arm with baseline α -fetoprotein (AFP) concentration ≥ 200 ng/mL (46%) compared to the sorafenib arm (39%). Aetiology of chronic liver disease differed between the 2 treatment arms, with more (HBV aetiology participants in the lenvatinib arm (53% vs. 48% in sorafenib), and more participants with HCV aetiology in the sorafenib arm (26% vs. 19% in lenvatinib).

Qualität der Studie:

The trial was overall, well conducted. Since REFLECT was open-label (and the sorafenib vs. placebo trials were not), the possibility of investigator and participant biases remain a concern.



Study	Treatment vs. Comparator	Primary outcome	Required Sample Size	Sample Size	Randomization Method	Allocation Concealment	Blinding	ITT Analysis	Final Analysis	Early Termination	Ethics Approval
REFLECT	Lenvatinib vs sorafenib	OS	940	954	1:1 based on a computer-generated randomization scheme with a block size of 2; reviewed and approved by independent statistician	Yes, via interactive voice-web response system	No	Yes	Yes	No	Yes

Studienergebnisse:

	REFLECT	
Primary Outcome	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)
Overall survival		
Median, months (95% CI)	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
HR (95%CI)	0.92 (0.79, 1.06)	
p-value [†]	NR	
Secondary Outcomes[‡] (Investigator Assessed)		
Progression-free survival		
Median, months (95% CI)	7.4 (6.9, 8.8)	3.7 (3.6, 4.6)
HR (95% CI)	0.66 (0.57, 0.77)	
p-value ^{††}	<0.0001	
Time to progression		
Median, months (95% CI)	8.9 (7.4, 9.2)	3.7 (3.6, 5.4)
HR (95%CI)	0.63 (0.53, 0.73)	
p-value ^{††}	<0.0001	
Objective response rate		
Best response (CR + PR), % (95% CI)	24.1 (20.2, 27.9)	9.2 (6.6, 11.8)
OR (95%CI)	3.13 (2.15, 4.56)	
p-value ^{††}	<0.0001	
DOR, median, months (95% CI)	7.3 (5.6, 7.7)	11.2 (5.6, 16.6)
HrQoL		
TCW (based on EORTC QLQ-C30)		
Median, months (95% CI)	1.7 (1.05, 1.84)	1.8 (1.05, 1.84)
HR (95% CI)	0.87 (0.75, 1.01)	
p-value ^{‡‡}	0.0742	



Harms Outcome, n (%)	Lenvatinib (n=476)	Sorafenib (n=475)
TEAEs (any grade)	470 (99%)	472 (99%)
Grade ≥ 3 TEAEs	357 (75%)	316 (67%)
Serious TEAEs	205 (43%)	144 (30%)
Treatment-related TEAEs (any grade)	447 (94%)	452 (95%)
Treatment-related TEAEs (grade ≥ 3)	270 (57%)	231 (49%)
Treatment-related serious TEAEs	84 (18%)	48 (10%)
WDAEs	94 (20%)	69 (15%)
Fatal TEAEs	11 (2%)	4 (1%)
Exploratory Endpoints	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)
Disease control rate		
Best response (CR + PR + SD), % (95% CI)	75.5 (71.7, 79.4)	60.5 (56.1, 64.9)
Clinical benefit rate		
Best response (CR + PR + durable SD), % (95% CI)	NR	NR

	REFLECT	
IIR-assessed progression-free survival[‡]		
Median, months (95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
HR (95%CI)	0.64 (0.55, 0.75)	
p-value ^{††}	<0.0001	
IIR-assessed time to progression[‡]		
Median, months (95% CI)	7.4 (7.2, 9.1)	3.7 (3.6, 3.9)
HR (95%CI)	0.60 (0.51, 0.71)	
p-value ^{††}	<0.0001	
IIR-assessed objective response rate[‡]		
Best response (CR + PR), % (95% CI)	40.6 (36.2, 45.0)	12.4 (9.4, 15.4)
OR (95%CI)	5.01 (3.59, 7.01)	
p-value ^{††}	<0.0001	
DOR, median, months (95% CI)	7.4 (5.6, 9.2)	15.8 (5.8, NE)
Data cut-off date: November 16 th , 2016		
[†] Non-inferiority margin for the HR or lenvatinib vs sorafenib is 1.08.		
[‡] Assessed using mRECIST criteria.		
^{††} p-value is for the stratified log-rank test for the superiority of lenvatinib vs. sorafenib.		
^{‡‡} Nominal p-value.		
Abbreviations:		
CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; HR = hazard ratio; HRQoL = health-related quality of life; IIR = independent imaging review; NE = not estimable; NR = not reported; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; PR = partial response; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation; TCW= time to clinically meaningful worsening; TEAE = treatment-emergent adverse event; WDAE = withdrawal due to adverse event		
Sources:		
EMA Assessment report ⁸		
Kudo 2018 ⁵		
Clinicaltrials.gov ¹²		

Anmerkung/Fazit der Autoren

The Clinical Guidance Panel concluded that there may be a net overall clinical benefit to lenvatinib in the treatment of advanced HCC, with Child Pugh A liver function, ECOG 0-1, based on one well-conducted randomized controlled trial that demonstrated non-inferiority in overall survival for lenvatinib compared with sorafenib and similar adverse event profiles between the two drugs. Lenvatinib significantly improved clinically relevant secondary endpoints such as progression free survival, time to progression, and response rate compared to sorafenib. Progression free survival and time to progression are important endpoints due to imbalances in second line therapy which may have favoured the sorafenib treated patients. According to the ESMO magnitude of clinical benefit scale, for the overall population, lenvatinib demonstrated a

clinically relevant improvement in progression free survival over sorafenib (score 4/5).⁷³ However, there were uncertainties with regard to the magnitude of the progression free survival benefit in Western patients. Additionally, the proportional hazards assumption was not met for progression free survival. The side effect profile of lenvatinib may be preferable for some patients, as hypertension is asymptomatic, whereas hand-foot syndrome can affect daily activities; this did not translate into any significant differences in quality of life summary scores.

Huang Y et al., 2019 [7].

Supplementary Sorafenib Therapies for Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis: Supplementary Sorafenib for Liver Cancer.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of sorafenib as a supplementary therapy used in combination with common treatments compared with common treatments alone for HCC

Methodik

SR nach a priori spezifiziertem Protokoll

Population:

- Patients with HCC regardless of the stage of disease, metastasis or recurrence were included.
- Patients with secondary liver cancers or those who had undergone liver transplantation were excluded

Intervention/ Komparator:

- sorafenib alone versus placebo or best supportive care (BSC) or
- Sorafenib in combination with a common treatment versus the same common treatment alone

Endpunkte:

- OS, TTP, disease control rate, objective response rate, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL; EMBASE; MEDLINE; Institute for Scientific Information (ISI) Web of Science
- April 12, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCT

Charakteristika der Studien

- 3 studies on Sorafenib Versus Placebo or BSC as first-line therapy for unresectable HCC
- 1 study on Sorafenib versus Placebo as second-line therapy

- 1 study on Sorafenib as an adjuvant therapy for BCLC stage A HCC after curative treatment in patients with an intermediate or high recurrence risk
- 6 studies on Sorafenib Plus TACE Versus Placebo Plus TACE

Trials	Design	Countries or Regions	Patient Status	Intervention vs. Control	Evaluation Criteria	Remarks
Cheng et al ³⁰ (Asia-Pacific)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	China, South Korea	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n = 150) vs. placebo (n = 76)	RECIST 1.0	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Ji et al ³²	Randomized, controlled, open label, intention-to-treat	China	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh B, C ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n = 95) vs. Best supportive care (n = 94)	RECIST 1.1	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Llovet et al ⁷ (SHARP)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Americas, Australasia, Europe	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-2 No previous systemic therapy	Sorafenib (n = 299) vs. placebo (n = 303)	RECIST 1.0	Patients with PD after surgical or locoregional therapies were also eligible
Rimassa et al ³⁷	Phase II, randomized, controlled, open label	Italy	BCLC stage C HCC with PD after sorafenib 400 mg po bid as a first-line therapy Child-Pugh A, B	Sorafenib (600 mg po bid) +best supportive care (n = 49) vs. best supportive care (n = 52)	RECIST 1.0	More patients with BCLC stage C and Child-Pugh class B were included in the control arm
Bruix et al ²⁹ (STORM)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Americas, Asia-Pacific, Europe	BCLC stage A HCC with CR 6-12 wk after curative resection/ PEI/RFA with an intermediate or high recurrence risk Child-Pugh A, B ECOG PS=0	Sorafenib (n = 556) vs. placebo (n = 558)	RECIST	Sorafenib was initiated 6-12 wk after curative treatments
Kudo et al ³³	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Japan, South Korea	No previous systemic therapy BCLC stage B HCC with PR or CR 1-3 mo after curative TACE Child-Pugh A ECOG PS=0-1	Sorafenib+TACE (n = 229) vs. placebo+TACE (n = 229)	Kanzo criteria	Sorafenib was initiated 1-3 mo after curative TACE PR was defined by the Kanzo criteria from Japan as ≥ 25% tumor necrosis and/or shrinkage
Sansonno et al ³⁸	Randomized, controlled, double-blind	Italy	No previous systemic or locoregional therapy BCLC stage B HCC with a CR 30 d after curative TACE Child-Pugh A ECOG PS=0-1	Sorafenib+TACE (n = 31) vs. placebo+TACE (n = 31)	Not reported	Sorafenib was initiated 30 d after curative TACE
Hoffmann et al ³¹ (HeiLivCa)	Phase III, randomized, controlled, double-blind	Germany	No previous systemic therapy HCC meeting the Milan Criteria before liver transplantation No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n = 24) vs. placebo+TACE (n = 26)	mRECIST	Sorafenib was discontinued 3 d before and continued 3 d after each TACE treatment TACE was performed every 4 wk
Lee et al ³⁴	Post hoc analysis, randomized, controlled	Taiwan	BCLC stage A, B HCC Child-Pugh A, B ECOG PS=0-1 No previous locoregional therapy	Sorafenib+TACE (n = 36) vs. TACE (n = 36)	mRECIST	Sorafenib was initiated on day 4 and the first TACE was performed on day 1 TACE was repeated when HCC was viable every 4-8 wk
Lencioni et al ³⁵ (SPACE)	Phase II, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	Asia-Pacific, Europe, North America	BCLC stage B HCC Child-Pugh A ECOG PS=0 No previous systemic, surgical or locoregional therapy	Sorafenib+DEB-TACE (n = 154) vs. placebo +DEB-TACE (n = 153)	mRECIST	Sorafenib was initiated on day 1 and the first TACE treatment was performed 3-7 d later Subsequent TACE treatments were performed on day 1 of cycles 3, 7, and 13 and every 6 cycles thereafter
Meyer et al ³⁶ (TACE 2)	Phase III, randomized, controlled, double-blind, intention-to-treat	UK	BCLC stage B, C HCC Child-Pugh A ECOG PS=0-1 No previous systemic or locoregional therapy	Sorafenib+DEB-TACE (n = 157) vs. placebo +DEB-TACE (n = 156)	RECIST 1.1, mRECIST	Sorafenib was initiated within 24 h of randomization and TACE was performed 2-5 wk after randomization TACE was repeated when HCC was viable at week 10, 22 and every 3 mo thereafter

BCLC indicates The Barcelona Clinic Liver Cancer; bid, twice daily; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HCC, Hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified RECIST; PD, progressive disease; PEI, percutaneous ethanol injection; po, taken orally; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1. Risk of bias summary of the included RCTs. + indicates low risk; - indicates high risk; ? indicates unclear risk

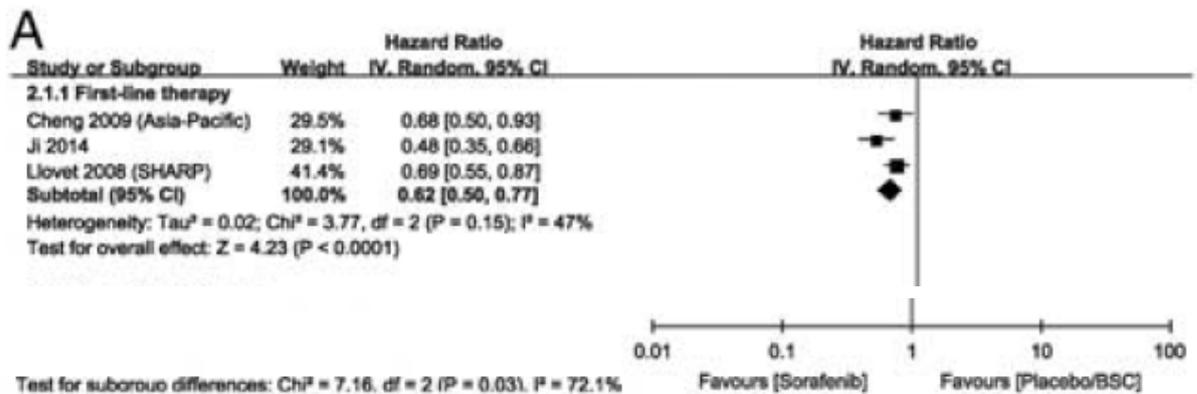
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bruix 2015 (STORM)	+	+	+	+	+	?	?
Cheng 2009 (Asia-Pacific)	+	+	+	+	+	?	?
Hoffmann 2015 (HELLYCa)	+	+	+	+	+	?	?
Ji 2014	?	?	+	+	+	?	?
Kudo 2011	?	?	+	+	+	?	?
Lee 2017	?	?	?	?	+	?	?
Lencioni 2016 (SPACE)	+	+	+	+	+	?	?
Llovet 2008 (SHARP)	+	+	+	+	+	?	?
Meyer 2017 (TACE 2)	+	+	+	+	+	?	?
Rimassa 2013	?	?	?	?	+	?	?
Sansom 2012	+	?	+	+	+	?	?

Studienergebnisse:

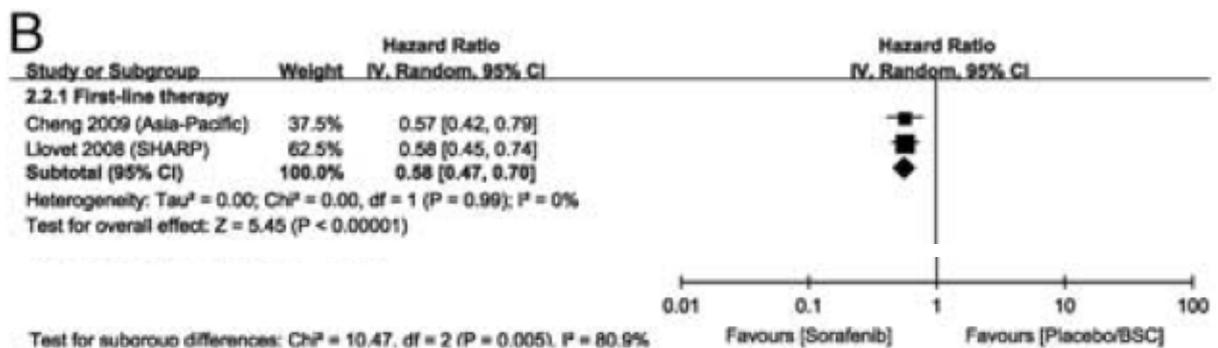
Darstellung beschränkt auf:

„Sorafenib Versus Placebo or BSC as first-line therapy for unresectable HCC“ (3 studies)

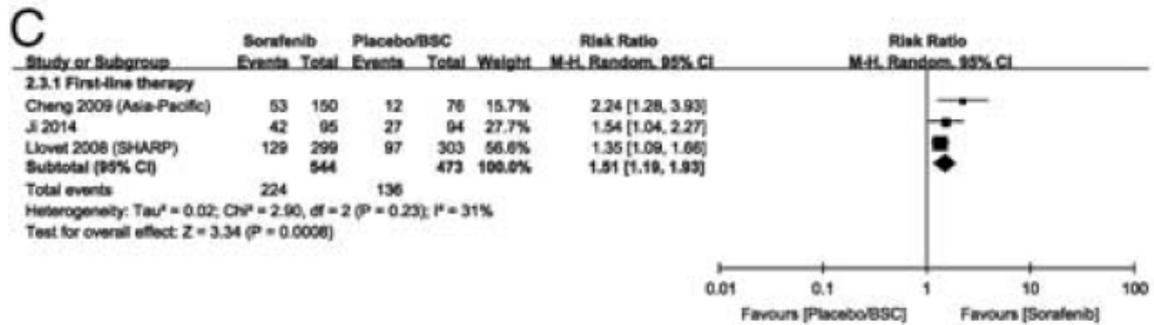
OS



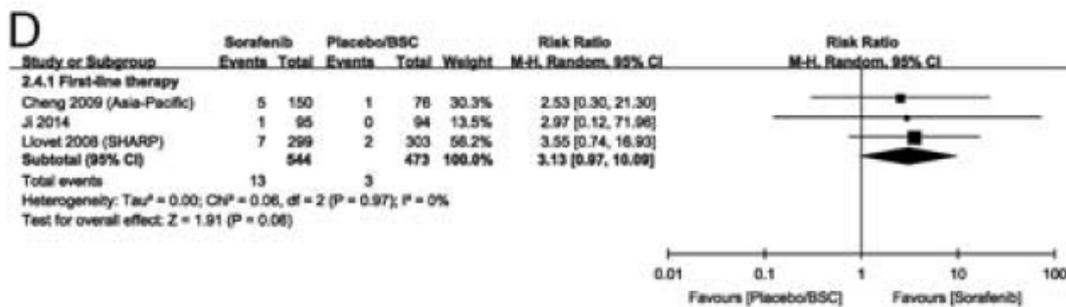
Time to progression



Disease control rate



Objective response rate



AE

(nur deskriptive Ergebnispräsentation)

TABLE 2. Overall Incidence of Adverse Events

Adverse Events	Sorafenib Supplementary to			
	Placebo/BSC (n = 1143, %)		TACE (n = 603, %)	
	All	Grades 3-5	All	Grades 3-5
Hand-foot skin reaction	50.4	17.6	54.4	18.7
Diarrhea	39.3	7.3	26.9	5.1
Alopecia	23.4	0.0	19.4	0.2
Rash/Desquamation	20.6	2.4	34.2	6.8
Fatigue	18.7	3.1	35.5	7.6
Hypertension	17.0	3.8	18.2	6.3
Nausea/vomiting	12.5	0.8	21.6	4.0
Weight loss	10.8	1.7	18.1	1.0
Abdominal pain	8.7	1.4	15.4	3.3
Anorexia	6.7	0.3	0.5	0.2
Pruritus	6.1	0.3	1.8	0.0
Voice change	5.2	0.1	7.8	0.5
Constipation	4.6	0.2	18.6	0.3
Thrombocytopaenia	4.6	1.4	14.8	5.0
Bleeding	2.4	0.3	15.6	11.4

BSC indicates best supportive care; TACE, transarterial chemoembolization.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Sorafenib was effective as a first-line therapy for unresectable HCC, but it was ineffective as a second-line or adjuvant therapy. Sorafenib did not increase the efficacy of TACE.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Service, 2020 [2].

Hepatocellular Carcinoma.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the goals of therapy and recommendations for the treatment of adult patients with:

- very early stage hepatocellular carcinoma?
- early stage hepatocellular carcinoma?
- intermediate stage hepatocellular carcinoma?
- advanced stage hepatocellular carcinoma?
- terminal stage hepatocellular carcinoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 2020-Update der LL von 2017 (GL was originally developed in August 2009 and revised in March 2010, June 2011, October 2013, March 2014, June 2015 and Dec 2017.)
- Repräsentatives Gremium: surgical oncologists, radiation oncologists, medical oncologists, dermatologists, nurses, pathologists and pharmacists; Patientenbeteiligung unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Gemäß allg. Methodenhandbuch Formulierung von PICO-Fragestellungen, systematische Suche, Auswahl und Klassifikation der Evidenz und Erstellung von Evidenztabelle; syst. Bewertung der Studien: unklar; Evidenztabelle nicht verfügbar
- Gemäß allg. Methodenhandbuch sind je nach Evidenzlage und erwartetem Grad an Kontroversen formale oder informale Konsensusprozesse möglich; tatsächlich angewendete Verfahren nicht berichtet
- externes Begutachtungsverfahren: gemäß allg. Methodenhandbuch Feedback von Stakeholdern im Rahmen eines „provincial review“ eingeholt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zw. Empfehlung und der zugrundeliegenden Evidenz sind dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Guideline development was compiled from the results of randomized controlled trials and systematic reviews, derived from an English language and relevant term search of PubMed and MEDLINE from 1990 forward. It takes into consideration related information presented at local, national, and international meetings as well as the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team's interpretation of the data. The 2020update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2019 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

LoE

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

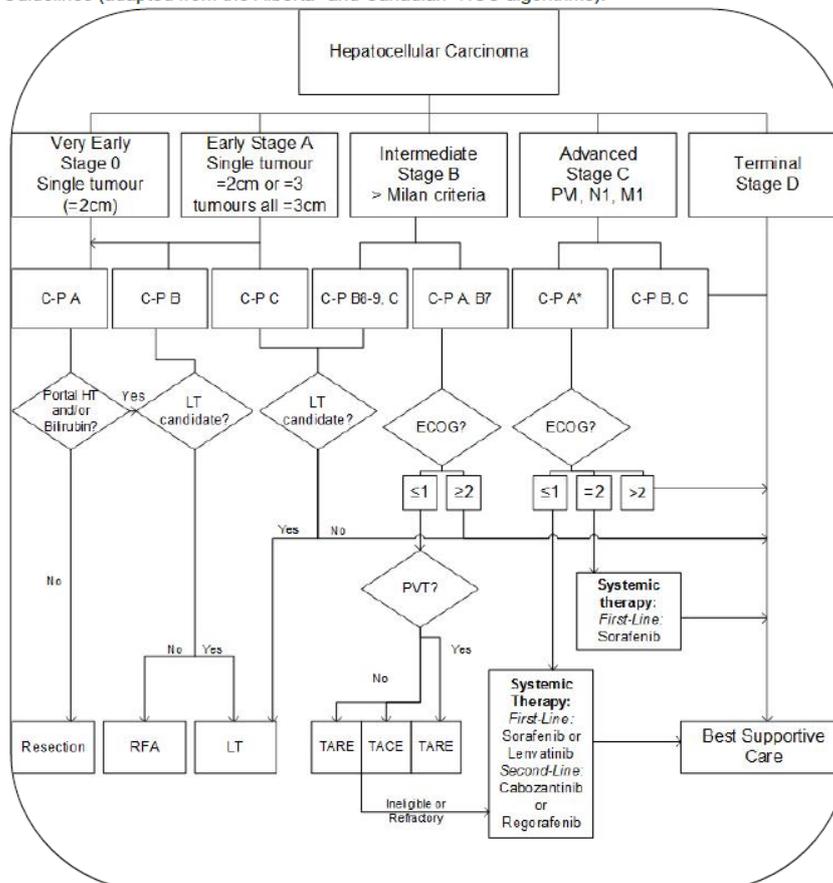
GoR: keine

Methodische Hinweise

Es wird auf methodische Limitationen der Leitlinie bzw. Mängel in der LL-Berichterstattung hingewiesen. Aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Figure 1. Algorithm for the Management of HCC According to the Updated AHS Clinical Practice Guidelines (adapted from the Alberta⁶ and Canadian⁷ HCC algorithms).



Milan criteria = single HCC ≤5 cm or 3 HCC largest ≤3 cm. PVI = portal vein invasion; N1 = lymph node metastasis; M1 = metastasis; portal HT = portal hypertension (splenomegaly, esophageal varices, ascites, platelets <100 or hepatic venous pressure gradient >10 mmHg); LT candidate = liver transplant candidate = total tumour volume <115 mm³ and alpha-fetoprotein <400 ng/mL, age <70 (if age 65-69, no major comorbidities), good social support and appropriate abstinence and rehabilitation if addiction issues; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PVT = portal vein thrombosis (bland); RFA = radiofrequency ablation; TACE = transarterial chemoembolization; TARE = transarterial radioembolization with yttrium90 microspheres; SBRT = stereotactic body radiotherapy.

Informationen zur Erstlinientherapie:

Stage	Definitions, Goals, and Recommendations:				
Advanced Stage HCC	<p><i>Patient Requirements:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Good performance status (ECOG 0, 1, or 2). • Well-compensated liver function (Child-Pugh class A). <p><i>Tumour Requirements:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disease ineligible for, or that progressed after, surgical or locoregional therapy. <p><i>Goals:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • To maintain or to improve the patient's quality of life (to control or to delay the onset of tumour-related symptoms). • To prolong life, if possible. <p><i>Recommendations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line treatment: Sorafenib, Lenvatinib, or participation in a clinical trial³⁶, if available. • Second-line treatment: Regorafenib (if previously tolerated Sorafenib), Cabozantinib, or participation in a clinical trial³⁶, if available. 				
	<p><i>First-Line Systemic Therapy:</i></p> <p><i>Sorafenib 400 mg po BID:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Represents an orally active inhibitor of multiple cell surface tyrosine kinases (e.g.: VEGFR, PDGFR-β, <i>c-kit</i>, <i>FLT3</i>, <i>RET</i>) as well as downstream intracellular kinases (e.g.: <i>Raf</i>) involved in angiogenesis and tumour progression. • Delays progression and improves overall survival when compared to placebo in two randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trials: 				
	End-Point	SHARP Trial ³⁷		Asia-Pacific Trial ³⁸	
	Median Survival	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
	10.7 months	7.9 months	6.5 months	4.2 months	
	HR 0.69 (CI _{95%} 0.55-0.87) <i>p</i> < 0.001		HR 0.68 (CI _{95%} 0.50-0.93) <i>p</i> < 0.014		
Time to Progression (Radiologic)	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo	
	5.5 months	2.8 months	2.8 months	1.4 months	
	HR 0.58 (CI _{95%} 0.45-0.74) <i>p</i> < 0.001		HR 0.57 (CI _{95%} 0.42-0.79) <i>p</i> = 0.0005		
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroidism develops in 18% of patients within two to four months of starting Sorafenib. Obtain a baseline TSH and then monitor levels every six weeks^{33,39}. • Increases the incidence of arterial thromboembolic events (1.4%, RR 3.03, <i>p</i> = 0.015)³⁴. <p><i>Lenvatinib 12 mg po daily (for bodyweight ≥60 kg) or 8 mg po daily (for bodyweight <60 kg):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinib was shown to be non-inferior to sorafenib for overall survival in an open-label, phase 3, multicenter, non-inferiority trial in patients with unresectable hepatocellular carcinoma, who had not received treatment for advanced disease (median OS 13.6m lenvatinib vs 12.3m sorafenib, respectively, HR: 0.92, 95%CI: 0.79-1.06). Patients had Child Pugh A liver function, and ECOG 0-1⁴⁰. • It is worth noting that lenvatinib was superior to sorafenib in terms of progression-free survival (7.4m vs 3.7m, respectively, HR: 0.66, 95%CI: 0.57-0.77, <i>p</i><0.001). Objective response rates were also higher in the lenvatinib group (24.1% vs. 9.2%, respectively, <i>p</i><0.001). • Treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 57% of patients treated with lenvatinib and 49% with sorafenib. Rates of hand-foot syndrome are lower in the lenvatinib arm compared to sorafenib arm. In the lenvatinib arm, the most common any-grade adverse events included hypertension (42%), diarrhea (39%), decreased appetite (34%), and decreased weight (31%). • Lenvatinib is not yet publicly funded for this use. 					

EASL, 2018 [1].

European Association for the Study of the Liver

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.

Zielsetzung/Fragestellung

These EASL CPGs define the use of surveillance, diagnosis and therapeutic strategies recommended for patients with HCC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- LL-Gremiumzusammensetzung: experts in the field hepatology, surgery, radiology, oncology and pathology; Patientenbeteiligung unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Definition von Schlüsselfragen; systematische Suche und Auswahl der Evidenz; Klassifizierung der Studien basierend auf Studiendesign (“The studies were assessed and assigned to categories related to study design and strength of evidence according to endpoints”); systematische Bewertung der Validität der Studien unklar
- Formaler Konsensusprozess: Nominaler Gruppenprozess
- externes Begutachtungsverfahren: “final version of these CPGs was subject to peer review”
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zwischen Empfehlung und der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt; LoE der einzelnen Studien nicht berichtet
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben

LoE

Table 1. Level of Evidence and Grade of Recommendations (adapted from GRADE system).

Level of evidence ^a		Confidence in the evidence
High	Data derived from meta-analyses or systematic reviews or from (multiple) randomized trials with high quality.	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.
Moderate	Data derived from a single RCT or multiple non-randomized studies.	Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.
Low	Small studies, retrospective observational studies, registries.	Any estimate of effect is uncertain.

GoR

Recommendations[†]

Grade	Wording associated with the grade of recommendation
strong	“must”, “should”, or “EASL recommends”
weak	“can”, “may”, or “EASL suggests”

^{*}Level was graded down if there is a poor quality, strong bias or inconsistency between studies; Level was graded up if there is a large effect size.

[†]Recommendations were reached by consensus of the panel and included the quality of evidence, presumed patient important outcomes and costs.

Sonstige methodische Hinweise

- Es wird auf methodische Limitationen der Leitlinie bzw. Mängel in der LL-Berichterstattung hingewiesen: keine konkreten Angaben zur Literaturrecherche, keine Angaben zur syst. Bewertung der Literatur; keine Angaben zur LoE der identifizierten Literatur. Aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz wird die Leitlinie ergänzend dargestellt

Empfehlungen zur systemischen Therapie

Empfehlung 1

Sorafenib is the standard first-line systemic therapy for HCC. It is indicated for patients with well-preserved liver function (Child-Pugh A) and with advanced tumours (BCLC–C) or earlier stage tumours progressing upon or unsuitable for loco-regional therapies (evidence high; recommendation strong).

Empfehlung 2

Lenvatinib has been shown to be non-inferior to sorafenib and is also recommended in first-line therapy for HCC given its approval. It is indicated for patients with well-preserved liver function (Child-Pugh A class), good performance status and with advanced tumours – BCLC-C without main portal vein invasion – or those tumours progressing upon or unsuitable for loco-regional therapies (evidence high; recommendation strong).

Empfehlung 3

There are no clinical or molecular biomarkers established to predict response to first or second-line systemic treatments (evidence moderate).

Empfehlung 4

Regorafenib is recommended as second-line treatment for patients tolerating and progressing on sorafenib and with well-preserved liver function (Child-Pugh A class) and good performance status (evidence high; recommendation strong). Recently, Cabozantinib has shown survival benefits vs. placebo in this setting.

Empfehlung 5

Based on uncontrolled but promising data, immune therapy with nivolumab has received FDA approval in second-line treatment, pending phase III data for conventional approval. At present, the data are not mature enough to give a clear recommendation (evidence moderate; recommendation weak).

Empfehlung 6

Treatments that failed to meet their endpoints in randomised trials are not recommended. Further clinical trials are needed to confirm claims of non-inferiority, or any trends of better outcome identified in subgroup analysis (evidence high). TARE in combination with systemic therapy is under investigation.

Empfehlung 7

Patients at BCLC D stage, who are not candidates for liver transplantation should receive palliative support, including management of pain, nutrition and psychological support. In general, they should not be considered for clinical trials (evidence low; recommendation strong).

Hintergrund zu Erstlinientherapie

First-line therapies

Sorafenib

Sorafenib, an oral multi-TKI, was the first drug to demonstrate a survival benefit in patients with advanced HCC. Following an initial phase II study showing a signal of efficacy,⁵⁷⁶ a large double-blinded placebo-controlled phase III investigation was conducted, leading to positive survival results.³²⁰ In this trial, the median overall survival (OS) of patients in the sorafenib group was 10.7 months compared to 7.9 months in the placebo group (HR, 0.69; 95% CI 0.55–0.87; $p = 0.00058$), representing a 31% decrease in the relative risk of death. The magnitude of survival benefit was similar to that demonstrated in a parallel phase III trial conducted in the Asian-Pacific population, in which hepatitis B was the main cause of HCC.³²¹ Sorafenib is well tolerated, the most common grade 3 drug-related adverse events observed are diarrhoea and hand-foot skin reaction, which occurred in 8–9%, and 8–16% of patients, respectively. Discontinuation due to adverse events was 15% in the sorafenib arm and 7% in the placebo. As a result, sorafenib received approval by regulatory agencies in 2007. Following the approval of sorafenib, several phase III trials compared sorafenib with investigational agents, resulting in a median OS of around 10 months (range between 6.5 and 11.8 months [Table 5]). In addition, several post-marketing studies produced real-life data and reported OS for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B patients of 15.6–20.1 months and for BCLC-C of 8.4–13.6 months.^{577–580}

The panel of experts recommends using sorafenib as the standard systemic therapy for HCC. It is indicated for patients with well-preserved liver function (Child-Pugh A class) and with advanced tumours, BCLC-C, or tumours progressing on loco-regional therapies (concept of treatment stage migration). No clear recommendation can be made in Child-Pugh B patients, although cohort studies have reported a similar safety profile in patients of this class with no decompensation,^{581,582} however, the reported outcome for Child-Pugh B patients from the non-interventional GIDEON trial was poor.⁵⁸³ Sorafenib treatment should be maintained at least until radiographic progression, and beyond that point second-line treatment with regorafenib is recommended.

Sorafenib has been tested in the adjuvant setting after resection or complete local ablation for early HCC stages and in combination with chemoembolisation for intermediate stages.^{394,538,540} These trials did not support the use of sorafenib as an adjuvant agent nor in combination with TACE.

Lenvatinib

Lenvatinib is an oral multi-kinase inhibitor that targets vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR1-3); fibroblast growth factor receptor (FGFR1-4); platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α), RET, and KIT.⁵⁸⁴ Lenvatinib was investigated in an open-label, phase III, multicentre, non-inferiority trial involving patients (two-thirds from the Asia-Pacific region) with advanced HCC (excluding main portal vein invasion and >50% tumour to total liver volume occupancy), Child-Pugh A, performance status 0/1, randomised to lenvatinib (body weight ≥ 60 kg: 12 mg/day; <60 kg: 8 mg/day) vs. sorafenib (Table 5). The study met its primary endpoint of non-inferiority in OS (median OS: lenvatinib, 13.6 months vs. sorafenib, 12.3 months; hazard ratio [HR]: 0.92; 95% CI 0.79–1.06). Lenvatinib also improved progression-free survival (7.4 months vs. 3.7 months on sorafenib) and TTP (8.9 months vs. 3.7 months on sorafenib). In terms of response, the objective response rate defined by modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (mRECIST) was significantly better for lenvatinib (24.1% vs. 9.2% sorafenib; $p < 0.001$). Grade ≥ 3 TEAEs were more common with lenvatinib vs. sorafenib (57% vs. 49%, respectively). The most common grade 3/4 treatment-related AEs with lenvatinib and sorafenib, respectively, were hypertension (23% vs. 14%), decreased weight (8% vs. 3%), decreased platelet count (6% vs. 3%), elevated aspartate aminotransferase (5% vs. 8%), decreased appetite (5% vs. 1%), diarrhoea (4% vs. 4%), and palmar-plantar erythrodysesthesia (3% vs. 11%). Median time on lenvatinib and sorafenib was 5.7 months and 3.7 months, respectively. These results indicate that lenvatinib is an active drug that provides clinically significant benefits to patients with advanced HCC or those progressing to chemoembolisation.³²³ The open-label design makes it difficult to interpret other differences related to patient reported outcomes. No cost-effectiveness studies comparing both drugs are available. In summary, the panel recommend its use in the indicated populations once the drug is approved by regulatory agencies.

Treatments with no benefit in first-line

Sunitinib is an oral multi-TKI approved for the treatment of renal cell carcinoma, gastrointestinal stromal tumours and pancreatic neuroendocrine tumours. A multicentre, open-label sorafenib-controlled randomised phase III trial was prematurely discontinued for safety issues and futility reasons.⁵⁶⁸ This drug is presently not recommended for treatment of HCC.

Brivanib alaninate, an oral VEGFR and FGFR TKI, was evaluated in two phase II studies in first and second-line patients with advanced stage HCC. The median OS was 10 months in the first-line treated group and 9.8 months in the second-line treated group, with manageable adverse events.⁵⁸⁵ Three phase III trials testing brivanib in first-line blinded to sorafenib,⁵⁶⁶ in second-line blinded to placebo⁵⁷² and in combination with chemoembolisation⁵⁴¹ resulted in negative results for primary endpoints.

Linifanib, an oral TKI targeting VEGF and PDGF, and ramucirumab, a monoclonal antibody against VEGFR2⁵⁸⁶ failed in phase III studies in first-line and second-line indications, respectively.^{295,567} Other new anti-angiogenic agents, such as vatalanib, axitinib and cediranib are at very early stages of investigation. Other molecules such as c-MET inhibitors, MEK (MAP2K1) inhibitors, transforming growth factor-beta (TGFβ) and Janus kinase 2 (JAK2) inhibitors are being tested in early clinical investigations.⁵⁸⁷

Chemotherapy

The problem of using chemotherapy in HCC stems from the co-existence of two diseases. Cirrhosis can perturb the metabolism of chemotherapeutic drugs and enhance their toxicity. In addition, some chemotherapy-related complications, such as systemic infections, are particularly severe in immunocompromised patients, like cirrhotics. HCC has also been shown to be chemo-resistant to the most common chemotherapies, which as single agents have caused modest anti-tumoural responses.^{310,588–590} Systemic doxorubicin has been evaluated in more than 1,000 patients in clinical trials with an objective response rate of around 10% and negative or inconclusive survival benefits. Furthermore, a recent phase III trial combining doxorubicin and sorafenib vs. sorafenib alone did not meet its primary endpoint. The addition of doxorubicin to sorafenib resulted in higher toxicity but did not improve OS⁵⁷⁰ (Table 5).

Three other regimens have also shown negative results: PIAF regimen (Cisplatin/Interferon α2b/Doxorubicin/Fluorouracil-PIAF regimen), FOLFOX and hepatic intra-arterial chemotherapy (HIAC) with cisplatin and 5-FU. The phase III trial comparing PIAF vs. doxorubicin showed median survival of 8.67 months and 6.83 months, respectively, without differences between groups. PIAF was associated with a significantly higher rate of myelotoxicity compared with doxorubicin and treatment-related

mortality of 9%.⁵⁹⁰ A second randomised controlled trial (RCT) conducted in Asia compared the efficacy of the FOLFOX regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and oxalipatin against doxorubicin alone. This study included 371 patients with Child-Pugh A/B advanced non-operable or metastatic HCC (BCLC-B/C). There was a non-significant trend favouring the FOLFOX group (median survival 6.4 months vs. 4.9 months; $p = 0.07$) associated with a better time to progression (2.9 months vs. 1.7 months).⁵⁷¹ Finally, HIAC with cisplatin and 5-FU combined with sorafenib did not meet the primary endpoint of better survival compared to sorafenib alone (Table 5) Chemotherapy for HCC in non-cirrhotic patients is an underexplored area.⁵⁹¹ Thus, considering the available evidence, systemic chemotherapy is not recommended for the treatment of HCC, nor as a control regimen for any trial because of its well-known toxic effects, although the panel acknowledges that inappropriate patient selection and trial design have contributed to the failure of appropriate drug development for chemotherapy. Chemotherapy for HCC in non-cirrhotic patients needs to be further investigated.⁵⁹¹

Hormonal compounds

Hormonal compounds have not shown survival benefits in HCC. A meta-analysis of seven RCTs comparing tamoxifen vs. conservative management, comprising 898 patients, showed neither anti-tumoural effects nor survival benefits for tamoxifen.³¹⁰ Two large RCTs were reported afterwards assessing tamoxifen^{592,593} with negative results in terms of survival. Thus, this treatment is discouraged in advanced HCC. Anti-androgen therapy is not recommended.⁵⁹⁴

Other treatments

A large RCT compared seocalcitol – a vitamin-D like anti-proliferative molecule – with placebo in 746 patients and showed no differences in OS (9.6 months seocalcitol vs. 9.2 months placebo).³¹¹ Finally, negative results were also reported with a tubulin inhibitor (T-67) in a large multicentre RCT.⁵⁹⁵

Table 5. Phase III clinical trials testing molecular targeted therapies and devices in advanced HCC.

Trial	Drugs	n	Median OS (months)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
First-line					
SHARP^a					
	Sorafenib	299	10.7	0.69	<0.001
	Placebo	303	7.9	(0.55–0.87)	
Asian-Pacific^a					
	Sorafenib	150	6.5	0.68	0.01
	Placebo	76	4.2	(0.5–0.93)	
SUN1170^b					
	Sunitinib	530	7.9	1.3	0.001
	Sorafenib	544	10.2	(1.13–1.5)	
BRISK-FL^b					
	Brivanib	577	9.5	1.07	0.31
	Sorafenib	578	9.9	(0.94–1.23)	
LIGHT^b					
	Linifanib	514	9.1	1.046	
	Sorafenib	521	9.8	(0.896–1.221)	
SEARCH^b					
	Sorafenib + Erlotinib	362	9.5	0.92	0.2
	Sorafenib	358	8.5	(0.781–1.106)	
REFLECT/Study304^a					
	Lenvatinib	478	13.6	0.92	<0.05
	Sorafenib	476	12.3	(0.79–1.06)	
ALLIANCE^b					
	Sorafenib+ doxo	173	9.3	1.06	n.s.
	Sorafenib	173	10.5	(0.8–1.4)	
SILIUS^b					
	Sorafenib+ HIAC	88	11.8	1	n.s.
	Sorafenib	102	11,8	(0.7–1.4)	
SARAH^b					
	SIRT (Y-90)	Total 459	8	1.15	n.s.
	Sorafenib		9.9	(0.94–1.41)	
SIRveNIB^b					
	SIRT (Y-90)	182	8.8	1.12	n.s.
	Sorafenib	178	10	(0.88–1.42)	

Heimbach JK et al., 2018 [6].

American Association for the Study of Liver Diseases

AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma

Zielsetzung

This document presents official recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) on the surveillance, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) occurring in the setting of adults with cirrhosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The current guideline was developed in compliance with the Institute of Medicine standards for trustworthy practice guidelines and uses the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

- Zusammensetzung der LL-Entwicklungsgruppe: Experts in the field of hepatology, surgery, oncology and diagnostics, Beteiligung von Patienten unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Reviews zu 10 Schlüsselfragen, Evidenzprofile für jede Schlüsselfrage einschließlich der Bewertung der quality of evidence mit dem GRADE approach dargelegt,
- Formale Konsensusprozesse: keine Angaben
- Begutachtungsverfahren: AASLD Practice Guidelines Committee provided the peer review.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angaben

Recherche/Suchzeitraum:

Für Key Question 10: Februar 2016 [4]

LoE/GoR

- GRADE approach zur Bewertung der quality of evidence (high, moderate, low oder very low)
- GoR : strong oder conditional

TABLE 1. The GRADE Approach

1. Rating the quality of evidence			
<i>Study design</i>	<i>Initial rating of quality of evidence</i>	<i>Rate down when:</i>	<i>Rate up when:</i>
RCT	High	Risk of bias	Large effect (e.g., RR = 0.5)
	Moderate	Inconsistency	Very large effect (e.g., RR = 0.2)
		Imprecision	Dose response gradient
Observational	Low	Indirectness	All plausible confounding would increase the association
	Very low	Publication bias	
2. Determinants of the strength of a recommendation			
Quality of evidence			
Balance of benefit and harms			
Patient values and preferences			
Resources and costs			
3. Implication of the strength of a recommendation			
Strong			
Population: Most people in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.			
Health care workers: Most people should receive the recommended course of action.			
Policy makers: The recommendation can be adopted as policy in most situations.			
Conditional			
Population: The majority of people in this situation would want the recommended course of action, but many would not.			
Health care workers: Be prepared to help patients make a decision that is consistent with their values using decision aids and shared decision making.			
Policy makers: There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders.			

For patients, a strong recommendation implies that most patients in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not. For clinicians, this would imply that patients should receive the recommended course of action, with consistent benefits and few side effects. For policy makers, the recommendation could be adopted as a policy in most situations and potentially could be used as a quality measure. For strong recommendations, the recommendation is prefaced by "The AASLD recommends..."
 In contrast, a conditional recommendation (also sometimes termed a "weak" recommendation) for patients would imply that the majority of patients in this situation would want the recommended course of action, but many would not. For clinicians making a conditional recommendation, the balance of benefits, harms, and burdens is uncertain; and they should be prepared to help patients make a decision that is consistent with their own values using a shared decision-making approach. For policy makers, this recommendation type could imply a need for substantial debate and involvement of all stakeholders and is likely insufficient to be used as a quality measure. For conditional recommendations, the recommendation is prefaced by "The AASLD suggests..."

Sonstige methodische Hinweise

Systematischer Review zur Key Question 10 separat publiziert: Finn et al. 2018 [4]

Empfehlungen

10. SHOULD ADULTS WITH CHILD-PUGH CLASS A/B CIRRHOSIS AND ADVANCED HCC WITH MACROVASCULAR INVASION AND/OR METASTATIC DISEASE BE TREATED WITH SYSTEMIC THERAPY OR LRT OR NO THERAPY?

The AASLD recommends the use of systemic therapy over no therapy for patients with Child-Pugh class A cirrhosis or well-selected patients with Child-Pugh class B cirrhosis plus advanced HCC with macrovascular invasion and/or metastatic disease.

Quality/Certainty of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong



Technical Remarks

1. It was not possible to make a recommendation for systemic therapy over LRT, because there was inadequate evidence to inform the balance of benefit versus harm.
2. Advanced HCC is a heterogeneous group. The selection of treatment type may vary depending on the extent of macrovascular invasion and/or metastatic disease, the degree of underlying cirrhosis, and patient's performance status, and when patients have very poor performance status and/or advanced cirrhosis, no therapy may be the best option.
3. It is not possible to identify a preferred type of LRT based on the available evidence.
4. Most patients involved in the studies had Child-Pugh class A cirrhosis, although studies were mixed and included some patients with Child-Pugh class B cirrhosis.

BACKGROUND

Patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) represent a unique clinical challenge. The prognosis and treatment decision is generally dependent on the extent of the vascular invasion and/or metastatic disease, the severity of underlying cirrhosis, and the performance status of the patient. Even for patients with metastatic disease, particularly those with limited extrahepatic tumor burden, the presence of concurrent macrovascular invasion often leads to rapid tumor progression with disease-related symptoms. Therefore, many patients with limited extrahepatic metastatic disease burden and concurrent macrovascular invasion have been treated with LRT. While various LRTs are provided in this setting, the evidence supporting the routine use of many of these approaches has not been established, and thus far, regardless of the treatment strategy used, the prognosis remains poor.

The intent of this question was to review the existing evidence to determine the optimal treatment recommendation for those patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) in the setting of underlying Child-Pugh class A/B cirrhosis.

EVIDENCE AND RATIONALE

The evidence of a *de novo* systematic review including all studies that enrolled adults with advanced HCC is summarized in Supporting Table 7. Of the 15 studies identified, four were RCTs, and the other 11 were observational studies. The four RCTs were not designed to compare the outcome of sorafenib with LRT in advanced HCC. There were no comparative trials and only a few noncomparative studies that addressed the question of whether patients should be treated with either sorafenib or LRT. The only level-one evidence that exists in patients with advanced HCC (macrovascular invasion and/or metastatic disease) is a randomized phase 3 trial with sorafenib in comparison with placebo. In the pivotal SHARP trial, of the total 602 patients enrolled, 231 patients had macrovascular invasion and 309 patients had extrahepatic metastasis. In the sorafenib arm, there were 108 patients (35%) with macrovascular invasion versus the placebo arm, which had 123 patients (41%) with macrovascular invasion. Additionally, in the sorafenib arm, 159 patients (53%) had extrahepatic disease versus the placebo arm, which had 150 patients (50%) with extrahepatic disease. Of note, the extent of macrovascular invasion was not detailed, and the extent of metastatic disease was only provided for lungs and lymph nodes. Sorafenib significantly improved the median OS in the entire population included in the study (sorafenib, 10.7 months versus placebo, 7.9 months; HR, 0.69; 95% CI, 0.55-0.87) and demonstrated a trend for improvement both for patients with macrovascular invasion (sorafenib, 8.1 months versus placebo, 4.9 months; HR, 0.68; 95% CI, 0.49-0.93) and for patients with metastatic disease (sorafenib, 8.9 months versus placebo, 8.3 months; HR, 0.85; 95% CI, 0.64-1.15).^(52,91)

Similarly, in the Asia-Pacific phase 3 trial, of the 226 patients randomized, 80 (35%) patients had macrovascular invasion and 155 (69%) patients had extrahepatic disease. Sorafenib significantly improved the median OS in comparison with placebo in the whole study population (sorafenib, 6.5 months versus placebo, 4.2 months; HR, 0.68; 95% CI, 0.50-0.93) and demonstrated a positive trend in both patients with macrovascular invasion (HR, 0.63; 95% CI, 0.39-1.03) and with metastatic disease to either lungs or lymph nodes (HR, 0.82; 95% CI, 0.57-1.18).^(92,93)

The definitive benefits of sorafenib in advanced HCC with underlying Child-Pugh class B cirrhosis has not been clearly established, though an ongoing randomized phase 3 trial conducted in Italy is evaluating sorafenib versus placebo in patients with advanced HCC and underlying Child-Pugh B cirrhosis (NCT01405573). There have been four published phase 3 randomized trials comparing sorafenib versus

either other targeted agents (sunitinib, brivanib, linifanib) or the combination of sorafenib with erlotinib.^(92,94,95) Collectively, there were an additional 2001 patients enrolled in the sorafenib arm, with 688 patients with macrovascular invasion and 1220 patients with metastatic disease, reinforcing the benefits of sorafenib in advanced HCC. No RCTs have been published to critically assess the relative benefits of sorafenib versus LRT in advanced HCC with either macrovascular invasion or metastatic disease.

Specific to patients with macrovascular disease, one single-center retrospective observational study (N = 557) has attempted to compare the relative benefits of TACE alone (n = 295) or TACE with radiation (n = 196) with sorafenib (n = 66) in patients with advanced HCC with portal vein thrombosis (PVT).⁽⁹⁶⁾ The TACE/radiation group had longer median time to progression and OS than the chemoembolization alone and sorafenib groups ($P < 0.001$). In an observational retrospective study, Nakazawa et al.⁽⁹⁷⁾ compared the survival benefits of sorafenib versus radiation in patients with advanced HCC with PVT in the main trunk or its first branch. Of the 97 patients included, 40 received sorafenib and 57 received radiation. Median survival did not differ significantly between the sorafenib group (4.3 months) and the radiation group (5.9 months; $P = 0.115$). In another retrospective observational study, Song et al.⁽⁹⁸⁾ compared the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)—which involves an actual infusion catheter directly in the hepatic artery as opposed to embolized particles mixed with chemotherapy released in the artery—with sorafenib in advanced HCC with PVT. The median OS was significantly longer in the HAIC group than in the sorafenib group (7.1 versus 5.5 months; $P = 0.011$).

Evidence profile for Q10: Should adults with Child-Pugh A/B cirrhosis and advanced HCC with macrovascular invasion and/or metastatic disease be treated with systemic or locoregional therapy (LRT) or no therapy?

Intervention vs comparison	Design	Studies (n)	Child-Pugh	Outcome	Patients (n)	ES (95% CI)	GRADE
Macrovascular invasion:							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.66 (0.51-0.87), $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊕○ MODERATE [†]
**Sorafenib-cryoRx vs sorafenib	RCT	1	Class A (80.9%)	1-year survival rate	104	RR 1.7 (0.99-2.78)	⊕⊕⊕○ MODERATE [†]

			Class B (0.19%)				
**Percutaneous RFA vs control	Observational study	1	Class A (78.9%) Class B (21.1%)	Mortality	57	RR 0.81 (0.67-0.97)	⊕○○○ VERY LOW *†
**TACE vs Y 90	Observational study	1	NR	Median Survival	323	OR 2.1 (1.04-4.2)	⊕○○○ VERY LOW *†
**131 I-lipiodol vs TACE/TAE	Observational study	1	Class A (59.7%) Class B (33.9%) Class C (6.4%)	1-year survival rate	20	RR 2.6 (0.39-16.9)	⊕○○○ VERY LOW *†
Cytotoxic chemotherapy vs sorafenib	Observational study	1	Class A (76.1%) Class B (23.9%)	Overall Survival	49	HR 0.5 (0.1-1.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Transhepatic arterial chemotherapy vs control	Observational study	1	Intervention (7.0 ± 2.10) Control (8.5 ± 2.20)	6-month survival rate	23	RR 11.5 (0.69 – 190.8)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (64.4%) Class B (35.6%)	Overall survival	262	HR 0.28 (0.20-0.40)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (100%)	Overall survival	413	HR 0.34 (0.24-0.48)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class B (100%)	Overall survival	144	HR 0.26 (0.16-0.43)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization vs sorafenib	Observational study	1	Class A (79.8%) Class B (20.2%)	Overall survival	361	HR 0.67(0.47–0.95)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Chemoembolization and RT vs chemoembolization	Observational study	1	Class A (75.4%) Class B (24.6%)	Overall survival	491	HR 0.56 (0.45–0.71)	⊕○○○ VERY LOW *†
**TACE + portal vein embolization vs TACE	Observational study	1	Class A (50%) Class B (50%)	1-year survival	116	RR 1.3 (1.05-1.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	116	RR 1.5 (0.84-2.54)	⊕○○○ VERY LOW *†
				5-year survival rate	116	RR 15.9 (0.92-276.6)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class A (43.6%) Class B (56.4%)	1-year survival	38	RR 1.33 (0.5-3.6)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	38	RR 3.3 (0.38-29.25)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class A (100%)	1-year survival	17	RR 1.1 (0.28-4.32)	⊕○○○ VERY LOW *†
				3-year survival rate	17	RR 2.92 (0.16-52.47)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC + sorafenib vs HAIC	Observational study	1	Class B (100%)	1-year survival	21	RR 1.33 (0.29-6.23)	⊕○○○ VERY LOW *†

				3-year survival rate	21	RR 2 (0.15-27.45)	⊕○○○ VERY LOW *†
**Sorafenib vs sorafenib-TACE	Observational study	1	Class A (49.4%), Class B (26.9%) and Class C (23.6%)	Overall survival	89	HR 1.17 (0.52 - 1.8)	⊕○○○ VERY LOW *†
**RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (100%)	1-year survival	56	RR 1.3 (0.67-2.7)	⊕○○○ VERY LOW *†
**HAIC vs sorafenib	Observational study	1	Class A (83.6%) Class B (16.4%)	Mortality	110	RR 0.94 (0.79-1.21)	⊕○○○ VERY LOW *†
Metastatic disease:							
Sorafenib vs placebo	RCTs	2	Class A (96.6%) Class B (0.4%)	Overall Survival	311	HR 0.84 (0.67-1.1), I ² = 0%	⊕⊕⊕○ MODERATE†
Cytotoxic chemotherapy vs sorafenib	Observational study	1	Class A (76.1%) Class B (23.9%)	Overall Survival	66	HR 0.7 (0.2-1.9)	⊕○○○ VERY LOW *†
Chemoembolization with or without RT vs sorafenib	Observational study	1	Class A (64.4%) Class B (35.6%)	Overall Survival	101	HR 0.66 (0.43-1.02)	⊕○○○ VERY LOW *†

*Serious risk of bias. †Imprecision

** Studies included only portal vein tumor thrombosis

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020)
am 29.05.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Liver Neoplasms"]
2	(hepatocarcinoma* OR hepatoma* OR HCC):ti
3	(Liver OR hepatic OR hepatocellular OR hepatobiliary):ti
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date Between May 2015 and May 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.05.2020

#	Suchfrage
1	"carcinoma, hepatocellular/therapy"[MeSH Major Topic]
2	liver neoplasms/therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/surgery[mh:noexp] OR liver neoplasms/drug therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/radiotherapy[mh:noexp]
3	hepatocarcinoma*[Title] OR hepatoma*[Title] OR HCC[Title]
4	liver[Title] OR hepatic[Title] OR hepatocellular[Title] OR hepatobiliary[Title]
5	(((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6
8	(#7) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
9	#1 OR #2 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR

#	Suchfrage
	search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
11	(#10) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.05.2020

#	Suchfrage
1	liver neoplasms[mh:noexp] OR carcinoma, hepatocellular[Mesh Major Topic]
2	hepatocarcinoma*[Title] OR hepatoma*[Title] OR HCC[Title]
3	liver[Title] OR hepatic[Title] OR hepatocellular[Title] OR hepatobiliary[Title]
4	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
2. **Alberta Health Services (AHS)**. Hepatocellular carcinoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2020. [Zugriff: 11.06.2020]. (Clinical Practice guideline; Band GI-007 - Version 8). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf>.
3. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Lenvatinib (Lenvima) for hepatocellular carcinoma [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2019. [Zugriff: 29.05.2020]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_inCGR_NO_REDACT_Post_05Jul2019_final.pdf.
4. **Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, et al**. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67(1):422-435.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-395/2019-03-22_Geltende-Fassung_Lenvatinib-nAWG.pdf.
6. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al**. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-380.
7. **Huang Y, Cheng X, Sun P, Li T, Song Z, Zheng Q**. Supplementary Sorafenib therapies for hepatocellular carcinoma - a systematic review and meta-analysis: supplementary Sorafenib for liver cancer. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(7):486-494.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo
5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

„zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der “
Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“? Wie sieht die
Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Das fortgeschrittene, nicht resektable Leberzellkarzinom gehört zu den malignen Erkrankungen mit der schlechtesten Prognose. Hier besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen, wirksamen Therapiestrategien.

Entscheidend für die Therapie ist das Stadium der Erkrankung. Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resektablem Karzinom und fehlender Option einer Lebertransplantation ist die systemische Therapie mit einem Multikinase-Inhibitor indiziert. Die Therapie ist palliativ. Standard in der Erstlinientherapie sind Lenvatinib oder Sorafenib.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom sind die Multikinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib.

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen.

Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor. Insbesondere fehlt eine Differenzierung nach dem Stadium der Erkrankung und der Leberfunktion.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i></p>							
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“</p>							
<p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]</p> <p>Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].</p> <p>a-Fetoprotein (AFP) ist ein Tumormarker bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und als Verlaufsparemeter geeignet. Ein hoher Wert ist mit vermehrter Angiogenese und ungünstiger Prognose assoziiert. Die Höhe des AFP-Wertes ist prädiktiv für den Einsatz von Ramucirumab in der Zweitlinientherapie.</p> <p>Die systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC hat sich 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. 2018 wurde für Lenvatinib eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib bezüglich der Überlebenszeit bei höherer Remissionsrate, längerem progressionsfreiem Überleben und unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum gezeigt [6].</p>							
<p>Tabelle 1: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</p>							
	Patienten-	Kontrolle	Neue	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵

Kontaktdaten							
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>							
<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i>							
Indikation gemäß Beratungsantrag							
„zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“							
Erstautor / Jahr	gruppe		Therapie			(HR ⁴)	(HR ⁴)
Llovet, 2008 [4]	Erstlinie Child-Pugh A	Placebo	Sorafenib	602	1 vs 2	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,9 vs 10,7 0,69 p < 0,001
Cheng, 2013 [5]	Child-Pugh A	Sorafenib	Sunitinib	1074		3,0 vs 3,6 1,13 n. s.	10,2 vs 7,9 1,30 p = 0,0014
Kudo, 2018 [6]	Erstlinie Child-Pugh A und B	Sorafenib	Lenvatinib	954	6,5 vs 18,8 p < 0,001	3,6 vs 7,3 0,64 p < 0,0001	12,3 vs 13,6 0,92 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach mRECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

Zahlreiche weitere Ansätze zeigten keine Verbesserung der Prognose gegenüber Sorafenib.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms in der Erstlinie bei Erwachsenen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, entscheidend sind das Stadium der Erkrankung und die Funktion der Leber.

In begrenzten Stadien sind Operation oder Lebertransplantation die Therapie der Wahl mit kurativem Anspruch. Bei nicht resektablen Karzinomen wird die Leberzirrhose nach Child-Pugh klassifiziert. In den Zulassungsstudien zu Sorafenib und zu Lenvatinib wurde fast ausschließlich bei Patienten im Stadium Child-Pugh A eingeschlossen. Die Zulassungen der beiden Multikinase-Inhibitoren enthalten keine Beschränkungen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

„zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“

Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al.: Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 31:4067–4075, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372)
6. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
7. Kudo M: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. Cancers 10:412, 2018. DOI: [10.3390/cancers10110412](https://doi.org/10.3390/cancers10110412)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo
5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 22.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der “
Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“? Wie sieht die
Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Gemäß aktuellen Leitlinien wird die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation für die Stadienbestimmung und Therapiestratifizierung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) benutzt (1;2). Ergänzend ist bei Therapieentscheidungen der funktionelle Status des Patienten zu berücksichtigen, der nach ECOG eingeteilt wird (3).

In den frühen Stadien BCLC 0, A und B wird in kurativer Absicht eine Resektion oder Lebertransplantation durchgeführt, oder es kommen lokoregionale Therapieverfahren wie transarterielle Chemoembolisation zur Anwendung, die nur bei einem kleinen Teil der Patienten kurativ sind. Gemäß Leitlinien ist im fortgeschrittenen Stadium BCLC C eine systemische Therapie mit palliativer Zielsetzung indiziert. Diese kann auch bei Patienten mit früheren Tumorstadien erfolgen, wenn für das Stadium indizierte Verfahren nicht zur Anwendung kommen können (1). Eine tumorspezifische Therapie, ist bei weit fortgeschrittener Erkrankung und erheblich eingeschränkter Leberfunktion im Stadium BCLC D nicht mehr indiziert. Bei diesen Patienten beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung drei Monate (4).

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCC bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) und gutem Performance Status (ECOG 0–2) sollten Sorafenib oder Lenvatinib eingesetzt werden.

Aktuell publizierte Daten einer offenen Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC mit Atezolizumab plus Bevacizumab 2:1 randomisiert zu Sorafenib, zeigen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (PFS) und besseres Gesamtüberleben (OS) für Atezolizumab plus Bevacizumab (HR 0,58; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,42–0,79; $p < 0,001$), so dass bei Zulassung dieser Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC diese zu bewerten und zu berücksichtigen wären (5).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des
„fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms in der Erstlinie bei Erwachsenen“ die regelhaft berücksichtigt
werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Kriterien, die bei Behandlungsentscheidungen bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom in der Erstlinie regelhaft berücksichtigt werden, sind:

1. Die Leberfunktion:

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 22.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag: „zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“
<p>Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B und C) ist ein Zusatznutzen für systemische Therapie im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) nicht belegt. Diese Patienten sollten keine tumorspezifische medikamentöse Behandlung erhalten.</p> <p>2. Performance Status von Patient*in:</p> <p>Für Patienten mit eingeschränktem Performance Status ECOG > 2 ist ein Zusatznutzen durch systemische Therapie im Vergleich zu BSC nicht belegt, so dass diese Patienten keine tumorspezifische medikamentöse Behandlung erhalten sollten. Für Sorafenib liegen Daten zum Einsatz bei Patienten mit ECOG 0–2 vor, für Lenvatinib liegen Daten für Patienten mit ECOG 0–1, nicht aber für ECOG 2 vor.</p> <p>Bei Patienten mit Performance Status ECOG 2 sollte Sorafenib, nicht aber Lenvatinib in Erwägung gezogen werden.</p> <p>3. Tumorinvasion großer Gefäße:</p> <p>Patienten mit Tumorinvasion großer Gefäße (in der Regel Pfortaderhauptstamm betroffen) machten mindestens 30 % der in der SHARP-Studie mit Sorafenib behandelten Patienten mit fortgeschrittenem HCC aus (6). Patienten mit Gefäß- oder Gallengangsinvasion wurden in der Studie zu Lenvatinib vs. Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC ausgeschlossen (7).</p> <p>Bei Patienten mit Tumorinvasion großer Gefäße oder Gallengänge sollte Sorafenib, nicht aber Lenvatinib in Erwägung gezogen werden.</p> <p>4. Tumormasse > 50 % des Lebervolumens:</p> <p>Patienten mit Tumormasse > 50 % des Lebervolumens wurden in der Studie zu Lenvatinib ausgeschlossen, nicht aber in der SHARP Studie zu Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC (6;7).</p> <p>Bei Patienten mit Tumormasse > 50 % des Lebervolumens sollte Sorafenib, nicht aber Lenvatinib in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.</p> <p>Sorafenib, ist ein Multityrosinkinasehemmer, der u. a. VEGFR2 und BRAF hemmt. Sorafenib war der erste Wirkstoff, für den in der SHARP-Studie eine signifikante Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu Placebo bei fortgeschrittenem HCC demonstriert werden konnte (10,7 Monate vs. 7,9 Monate unter Placebo; HR 0,69; 95 % CI 0,55–0,87; p = 0,00058) (6). 50 % der Patienten im SHARP-Trial wiesen bei Einschluss extrahepatische Tumormanifestation auf, 35 % zeigten makrovaskuläre Tumorbeteiligung. Die Ergebnisse des SHARP-Trial wurden durch den Asia-Pacific-Trial (Phase III) und durch 10 weitere Studien bestätigt (8;9). Bei etwa 15 % der Patienten muss die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden, bei etwa 35 % ist eine Dosisreduktion erforderlich. Symptomatische koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit sind Kontraindikationen der Behandlung mit Sorafenib. Eine Metaanalyse zeigt, dass HCV-assoziiertes HCC und auf die Leber beschränkte Erkrankung günstige Prognosefaktoren sind (10).</p>

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 22.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag: „zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“
Lenvatinib ist ein oral applizierbarer Multikinaseinhibitor, der u. a. VEGFR1–3 und FGFR1–4 hemmt. Für Lenvatinib wurde in einer Phase-III-Multicenterstudie Nichtunterlegenheit im Vergleich mit Sorafenib in der Behandlung des fortgeschrittenen HCC demonstriert. Patienten mit tumorbedingter Pfortaderinvasion, Gallengangsinvasion oder Tumormasse > 50 % des Lebervolumens wurden nicht in die Studie eingeschlossen (7). Bezüglich des primären Endpunktes OS wurde Nichtunterlegenheit demonstriert (HR 0,92; 95 % CI 0,79–1,06; 13,6 Monate OS Lenvatinib vs. 12,3 Monate OS Sorafenib). Bezüglich des sekundären Endpunktes PFS wurde Überlegenheit von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib gezeigt. In der Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Lebensqualität konnte kein Unterschied gezeigt werden (HR 1,01) (7).
Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: BCLC stage C oder B, nicht kurativ, Child-Pugh class A, ECOG PS 0-1
Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?
Nein.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen:
Die Definition der vom pU gewählten Patientengruppe entspricht der Patientengruppe, bei der gemäß Leitlinie eine systemische Behandlung mit Sorafenib oder Lenvatinib zu erwägen ist. Bezüglich des Performance Status ist das Patientenkollektiv entsprechend den Studien zu Lenvatinib gewählt, während Untersuchungen zu Sorafenib auch Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen haben.
Die vom pU gemachten Angaben lassen nicht erkennen, wie mit anderen prognoserelevanten Faktoren wie Tumorausdehnung (z. B. > 50 % des Lebervolumens betroffen), Tumordinfiltration von großen Blutgefäßen und Gallengängen und extrahepatischem Tumorbefall umgegangen wird.
Literatur
1. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al.: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29: iv238-iv255.
2. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 329-338.
3. Azam F, Latif MF, Farooq A et al.: Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. Case Rep Oncol 2019; 12: 728-736.
4. Forner A, Reig M, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018; 391: 1301-1314.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894-1905.

Kontakt Daten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 22.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen“

6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378-390.

7. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163-1173.

8. Lencioni R, Llovet JM: Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 52-60.

9. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25-34.

10. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al.: Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. J Hepatol 2017; 67: 999-1008.