



IQWiG-Berichte – Nr. 1061

**Atezolizumab  
(hepatozelluläres Karzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-97  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

30.11.2020

## Interne Auftragsnummer

A20-97

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Christoph F. Dietrich, Kliniken Hirslanden, Bern

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Teresa Labahn
- Lars Beckmann
- Reza Fathollah-Nejad
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Atezolizumab, Karzinom – hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT03434379

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose</b> .....	<b>12</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	24
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	24
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	27
2.3.2.3 Ergebnisse .....	28
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	38
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	40
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	40
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	46
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B</b> .....	<b>48</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	48
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	48
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	48
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>49</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>50</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	50
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	50
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60

<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>60</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	61
3.2.2	Verbrauch .....	61
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	61
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	62
3.2.6	Versorgungsanteile .....	62
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>63</b>
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	63
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>69</b>
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 .....	73
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....	92
Anhang C	Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung).....	99
Anhang D	Eignung der Responseschwellen von 10 Punkten für Auswertungen der EORTC-Module.....	101
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....	104

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab .....	3
Tabelle 3: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab .....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	19
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	21
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (Studie IMbrave150).....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	25
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	29
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	33
Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	39
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	41
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib .....	46
Tabelle 20: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	49

Tabelle 21: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	64
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	65
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr .....	66
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	93
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	96
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	97
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib .....	98
Tabelle 28: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib.....	99
Tabelle 29: Bedeutung der unterschiedlichen Responseschwellen 10 Punkte / 15 Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30 .....	102

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	51
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	73
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Ätiologie des HCC – Hepatitis B, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	73
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Ätiologie des HCC – Hepatitis C, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	74
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Ätiologie des HCC – nicht viral, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	74
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	75
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	75
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	76
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	76
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	77
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	77
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	78
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	78
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	79

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ikterus (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	79
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	80
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fieber (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	80
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt abdominale Schwellung (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	81
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	81
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	82
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	82
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	83
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	83
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	84
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	84
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ernährung (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	85
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sexualleben (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	85
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	86
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	86

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	87
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	87
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	88
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)...	88
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	89
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	89
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	90
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	90
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte).....	91
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte) .....	100

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest
AFP	Alpha-Fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EORTC QLQ-HCC18	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (im Folgenden Atezolizumab + Bevacizumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose</li></ul>	Sorafenib oder Lenvatinib
2	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ mit Child-Pugh B</li></ul>	Best supportive Care <sup>c</sup>

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

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

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

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen Sorafenib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose**

#### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT IMbrave150.

Bei der Studie IMbrave150 handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden in die globale Kohorte 501 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Atezolizumab+ Bevacizumab (N = 336) bzw. mit Sorafenib (N = 165) zugeteilt. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine Kohorte in China mit identischem Studienprotokoll. Diese Kohorte ist weiter unten beschrieben.

Die Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Dies trifft auch weitgehend auf die Behandlung mit Sorafenib zu.

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 (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

#### ***Kohorte in China***

In einer erweiterten Einschlussphase wurden in China zusätzliche Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Kohorte in China (N = 194) hat eine sehr große Überschneidung von n = 137 mit der globalen Kohorte. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch nach Angabe des pU in einem separaten Studienbericht ausgewertet.

Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China, die nicht Teil der globalen Kohorte sind (n = 57), stellen eine relevante Teilpopulation der Studie IMbrave150 dar und werden in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.

Grundsätzlich erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten der Studie IMbrave150 zum Datenschnitt 29.08.2019 bzw. 29.11.2019. Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die Analyse der globalen Kohorte zum Datenschnitt 31.08.2020 herangezogen. Die zusammenfassende Analyse liegt nur zum Datenschnitt 29.08.2019 vor. Mit der um fast 1 Jahr längeren Beobachtungsdauer geht ein höherer Informationsgehalt einher.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMbrave150 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft, für alle anderen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingeschätzt.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials prinzipiell jeweils nur ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der globalen Kohorte zum Datenschnitt 31.08.2020 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zusätzlich zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC. Bezogen auf die einzelnen Subgruppen ergibt sich nur für Patientinnen und Patienten mit einer viralen Ätiologie (Hepatitis B oder C) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Für Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö (Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30 [EORTC QLQ-C30]), Ikterus, abdominale Schwellung (Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ-HCC18]) und Fatigue (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)*

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. Daraus ergibt sich für diese Symptomskalen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

#### Schmerz (EORTC QLQ-C30 und -HCC18)

Die Symptomskala Schmerz wird sowohl über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 als auch den -HCC18 erhoben. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt daher in der Gesamtschau. Für beide Symptomskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Beim Endpunkt Schmerzen, gemessen über den EORTC-HCC18, ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Die Effekte werden dennoch als gleichgerichtet angesehen. Die Unterschiede im Ausmaß werden in der Gesamtschau bei der Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

#### Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Fieber (EORTC QLQ-HCC18)

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskala Fieber des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannten Symptomskalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS], EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die Differenz in der mittleren Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den Studienverlauf mittels gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Globaler Gesundheitsstatus und körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), Körperbild, Ernährung (Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18)

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. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

#### Sexualleben (EORTC QLQ-HCC18)

Für die Funktionsskala Sexualleben des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannte Symptomskala kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Nebenwirkungen

##### SUEs, schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs

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

##### Immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs)

Für immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

##### Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs)

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Aufgrund der Größe des Effekts und der Tatsache, dass im Interventionsarm trotz längerer Beobachtungsdauer kein Ereignis beobachtet wurde, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

#### Weitere spezifische UEs

##### Alopezie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Aufgrund der Größe des Effekts liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Diarrhö, Bilirubin im Blut erhöht (jeweils PT, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö und Bilirubin im Blut erhöht (jeweils PT, schwere UEs) und für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

**Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B**

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

**Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose**

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich mehrere positive Effekte, teilweise nur für Subgruppen, und ein negativer Effekt, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte im Gesamtüberleben zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach der Ätiologie

*Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie (Hepatitis B oder C) des HCC*

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer viralen Ätiologie des HCC (Hepatitis B oder C) liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Die Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit teilweise erheblichem Ausmaß, unterstützen diesen positiven Effekt. Darüber hinaus zeigen verschiedene spezifische UEs Anhaltspunkte und Hinweise auf einen geringeren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß. Aufseiten der negativen Effekte ergibt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering. Zusätzlich liegen für die für Atezolizumab bzw. Bevacizumab spezifischen UEs, immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs), keine verwertbaren Daten vor. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die positiven Effekte selbst bei Vorliegen von negativen Effekten in diesen Endpunkten infrage gestellt werden. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Situation als erheblich eingeschätzt. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit viraler Ätiologie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ergibt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

*Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie des HCC*

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer nicht viralen Ätiologie des HCC zeigen sich ebenfalls mehrere positive Effekte. In den Kategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, mit teilweise erheblichem Ausmaß. Für verschiedene spezifische UEs liegen Anhaltspunkte und Hinweise auf einen geringeren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß vor. Diesen positiven Effekten steht (wie auch bei Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC) in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering gegenüber. Außerdem liegen für die für Atezolizumab bzw. Bevacizumab spezifischen UEs, immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs), keine verwertbaren Daten vor. Auch in dieser Situation wird nicht davon ausgegangen, dass die positiven Effekte selbst bei Vorliegen von negativen Effekten in diesen Endpunkten infrage gestellt werden. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Situation als beträchtlich eingeschätzt. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit nicht viraler Ätiologie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, legt der pU keine Daten

vor. Ein Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab.

Tabelle 3: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
- b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen.
- c. In die Studie IMbrave150 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  übertragen werden können.
- d. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (im Folgenden Atezolizumab + Bevacizumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose</li> </ul>	<b>Sorafenib</b> oder Lenvatinib
2	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Child-Pugh B</li> </ul>	Best supportive Care <sup>c</sup>

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

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

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

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen Sorafenib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 02.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atezolizumab (letzte Suche am 05.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 01.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
IMbrave150	ja	ja	nein	nein <sup>c</sup>	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 besteht aus der RCT IMbrave150 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

#### 2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
IMbrave150	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem HCC <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne systemische Vortherapie</li> <li>und mit</li> <li>▪ Child-Pugh-Score A</li> <li>▪ ECOG-PS 0 oder 1</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> gemäß RECIST Version 1.1</li> <li>messbaren unbehandelten Läsion</li> </ul>	globale Kohorte: Atezolizumab + Bevacizuma b (N = 336) Sorafenib (N = 165)  Kohorte in China <sup>c, d</sup> : Atezolizumab + Bevacizuma b (N = 133) Sorafenib (N = 61)  Gesamt: Atezolizumab + Bevacizumab (N = 375) Sorafenib (N = 183)	Screening: 28 Tage  Behandlung: bis Verlust des klinischen Nutzens <sup>e</sup> , inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständnis- erklärung oder bis zum Tod  Beobachtung <sup>f</sup> : maximal bis zum Tod	111 Zentren <sup>g</sup> in Australien, China, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich  03/2018–laufend  1. Datenschnitt: 29.08.2019 <sup>h</sup> 3-Monate-Sicherheitsupdate der FDA: 29.11.2019 2. Datenschnitt: 31.08.2020 <sup>i</sup>	Ko-primäre Endpunkte: Gesamtüberleben und PFS sekundär: Symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Diagnose bei zirrhotischen Patientinnen und Patienten bestätigt durch Histologie / Zytologie oder gemäß den Kriterien der AASLD bzw. bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose durch Histologie.</p> <p>c. Zur Unterstützung einer Zulassung in China wurden Patientinnen und Patienten mit chinesischer Abstammung und Wohnsitz in China, Hongkong oder Taiwan eingeschlossen.</p> <p>d. Die Kohorte in China wird im Folgenden nicht mehr separat dargestellt, da – wo verfügbar – die Analysen der gesamten Studienpopulation der Studie IMbrave150 betrachtet werden.</p> <p>e. bewertet durch die Prüferin / den Prüfer gemäß RECIST Version 1.1</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Angabe bezieht sich auf die globale Kohorte der Studie IMbrave150.</p> <p>h. finale / primäre Analyse PFS und Gesamtüberleben</p> <p>i. Analyse der Wirksamkeitsendpunkte auf Verlangen der EMA für die globale Kohorte</p> <p>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; HCC: hepatozelluläres Karzinom; IRF: Independent review facility; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
IMbrave150	<p>Atezolizumab, 1200 mg, i. v., an Tag 1 der 21-tägigen Zyklen</p> <p>+</p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg, i. v., an Tag 1 der 21-tägigen Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktionen waren nicht erlaubt.</li> <li>▪ Bei Toxizität Unterbrechung der Gabe von Atezolizumab bzw. Bevacizumab unabhängig voneinander möglich.</li> </ul>	<p>Sorafenib, 400 mg, oral, 2-mal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktionen waren gemäß Fachinformation erlaubt<sup>a</sup>.</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche systemische Therapie gegen HCC</li> <li>▪ allogene Stammzelltransplantation oder solide Organtransplantation</li> <li>▪ Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien</li> <li>▪ dauerhafter täglicher Gebrauch von NSAID</li> <li>▪ ≤ 60 Tage vor Beginn der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Radiotherapie im Bereich des Abdomens / Beckens</li> <li>▫ Abdominalchirurgie</li> </ul> </li> <li>▪ ≤ 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ große chirurgische Eingriffe<sup>b</sup></li> <li>▫ sonstige Radiotherapie<sup>c</sup></li> <li>▫ lokale Therapien der Leber</li> <li>▫ systemische Immunstimulanzien (einschließlich Interferone oder Interleukin-2)<sup>d</sup></li> <li>▫ abgeschwächte Lebendimpfungen<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ ≤ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ starke CYP3A4-induzierende Substanzen<sup>f</sup></li> <li>▫ systemische Immunsuppressiva<sup>g</sup></li> <li>▫ orale und intravenöse Antibiotika<sup>h</sup></li> </ul> </li> <li>▪ ≤ 10 Tage vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Aspirin (&gt; 325 mg/Tag) oder Dipyridol, Ticlopidin, Clopidogrel und Cilostazol</li> <li>▫ therapeutischer Gebrauch von voll dosierten oralen oder parenteralen Antikoagulantia oder thrombolytischen Wirkstoffen</li> </ul> </li> <li>▪ ab Beginn der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ pflanzliche Therapien / traditionelle chinesische Medizin mit im Anwendungsgebiet ausgewiesener Aktivität gegen Krebs</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei unkontrollierten Tumorschmerzen: Schmerzmedikation in einem bei Studienbeginn stabilen Dosisregime</li> <li>▪ prophylaktische Antikoagulation, wenn die Arzneimittelwirkung innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation zu einer INR &lt; 1,5-fachen ULN und aPTT im Normalbereich führt, und prophylaktisch niedrigmolekulares Heparin</li> <li>▪ Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Analgetika nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers bei infusionsbedingten Reaktionen</li> <li>▪ palliative Radiotherapie sofern die Zielläsion nicht lokal behandelt wird<sup>i</sup></li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Darüber hinaus ist im Studienprotokoll beschrieben, dass – wenn erforderlich – Sorafenib auch auf eine einzelne 400 mg-Dosis alle 2 Tage reduziert werden kann. b. Chirurgische Eingriffe aus diagnostischen Gründen sind erlaubt. c. außer palliativer Radiotherapie von Knochenläsionen $\leq 7$ Tage vor Beginn der Studienmedikation d. $\leq 4$ Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Arzneimittelwirkstoffe vor Studienbeginn, je nachdem, was länger war e. bis 5 Monate nach der letzten Dosis von Atezolizumab nicht erlaubt f. Während der Behandlung mit Sorafenib ist die Begleitbehandlung nicht ausdrücklich verboten, aber es wird Vorsicht bei der begleitenden Anwendung von starken CYP3A4-induzierenden Substanzen empfohlen. g. Eine Therapie vor Studienbeginn mit akut niedrigdosierten Immunsuppressiva oder eine einmalige Hochdosis-Therapie mit einem systemischen Immunsuppressivum ist erlaubt. Ebenfalls erlaubt, auch während der Studie: Mineralokortikoide, Kortikosteroide bei COPD oder Asthma und niedrigdosierte Kortikosteroide bei orthostatischer Hypotonie oder Nebenniereninsuffizienz. h. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika (z. B. zur Prävention von Harnwegsinfekten oder Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen) ist erlaubt. i. Während der Radiotherapie konnte die Behandlung mit Atezolizumab fortgeführt werden, die Behandlung mit Bevacizumab und Sorafenib musste unterbrochen werden. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CD: Cluster of Differentiation; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HCC: hepatozelluläres Karzinom; INR: International Normalized Ratio; i. v.: intravenös; NSAID: nicht steroidale Antiphlogistika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: oberer Grenzwert des Referenzbereiches	

### Beschreibung der Studie

Bei der Studie IMbrave150 handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und / oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Behandlung erhalten haben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von  $\geq 2$  keine Daten vor.

Insgesamt wurden in die globale Kohorte 501 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab (N = 336) bzw. mit Sorafenib (N = 165) zugeteilt. Hierbei 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 /  $\geq 400$  ng/ml), ECOG-PS (0 / 1) vorgenommen. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine Kohorte in China (vom pU im Dossier als „China-Erweiterungskohorte“ bezeichnet) mit identischem Studienprotokoll. Diese Kohorte ist weiter unten beschrieben.

Die Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [6]. Dies trifft auch weitgehend auf die Behandlung mit Sorafenib [7] zu. Hier war in der Studie IMbrave150 beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine

Reduktion der Dosis bis auf 400 mg alle 2 Tage möglich (die Fachinformation sieht eine Reduktion auf 400 mg Sorafenib 1-mal täglich vor). Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten dies betraf, es wird aber davon ausgegangen, dass dies keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung hat.

Die Behandlung erfolgte bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Tod. Patientinnen und Patienten, die die Kriterien der Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 erfüllten, konnten weiterbehandelt werden, wenn sie bestimmte Kriterien erfüllten – u. a., wenn nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers der Nachweis eines klinischen Nutzens vorhanden war und wenn keine inakzeptable Toxizität vorlag.

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

#### **Teilpopulation der Studie IMbrave150 (Kohorte in China)**

Nach Angabe des pU war geplant, zum Zwecke der Zulassung in China, etwa 135 Patientinnen und Patienten vom chinesischen Festland in die Studie einzuschließen. Als nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase erst 78 Patientinnen und Patienten vom chinesischen Festland in die Studie IMbrave150 eingeschlossen worden waren, wurden gemäß pU in einer erweiterten Einschlussphase in China zusätzliche Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme randomisiert.

Die Kohorte in China (N = 194) hat eine sehr große Überschneidung von n = 137 mit der globalen Kohorte. Nur 57 Patientinnen und Patienten werden ausschließlich in der Kohorte in China ausgewertet. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch nach Angabe des pU in einem separaten Studienbericht ausgewertet.

Der pU zieht in Modul 4 A des Dossiers ausschließlich die Ergebnisse der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass die zusätzlichen 57 Patientinnen und Patienten der „China-Erweiterungskohorte“ kein Bestandteil des Datenpakets für die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) gewesen und somit auch für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant seien.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China, die nicht Teil der globalen Kohorte sind (n = 57 [10,2 %]), stellen eine relevante Teilpopulation der Studie IMbrave150 dar. Der pU hat in Modul 4 A (Anhang 4-G) des Dossiers entsprechende zusammenfassende Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) vorgelegt, in

die alle in die Studie IMbrave150 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingehen. Diese Analysen werden in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.

### **Datenschnitte und vorliegende Auswertungen**

In der globalen Kohorte liegen zu folgenden Datenschnitten Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitt 29.08.2019: primäre Analyse des PFS (geplant nach ca. 308 Ereignissen) und finale Analyse des Gesamtüberlebens, da die präspezifizierte statistische Stoppregel des Gesamtüberlebens erreicht war
- 3-Monate-Sicherheitsupdate der Food and Drug Administration (FDA) 29.11.2019: nur Auswertungen zu UEs
- 2. Datenschnitt 31.08.2020: Analyse u. a. des Gesamtüberlebens und PFS im Rahmen der Zulassung auf Verlangen der EMA

In der Kohorte in China liegen zu folgendem Datenschnitt Auswertungen vor:

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

Für die Nutzenbewertung liegt eine zusammenfassende Analyse der gesamten Studienpopulation auf Basis der IPD vor. Dafür nutzt der pU für alle Endpunkte bis auf Endpunkte zu UEs die Auswertungen zum Datenschnitt 29.08.2019. Die zusammenfassende Analyse zu UEs basiert je nach Kohorte auf unterschiedlichen Datenschnitten: für die globale Kohorte auf dem Datenschnitt vom 29.11.2019, für die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China (57, die ausschließlich in dieser Kohorte ausgewertet wurden) auf dem Datenschnitt vom 29.08.2019.

Für die Nutzenbewertung wird der jeweils aktuellste Datenschnitt herangezogen. Grundsätzlich erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten der Studie IMbrave150. Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die Analyse der globalen Kohorte zum Datenschnitt 31.08.2020 herangezogen, da mit der um fast 1 Jahr längeren Beobachtungsdauer ein höherer Informationsgehalt einhergeht. Die Zahl der Ereignisse zum Datenschnitt 31.08.2020 hat sich – verglichen mit dem Datenschnitt vom 29.08.2019 – um ca. 75 % erhöht (161 Ereignisse 2019 vs. 280 Ereignisse 2020). Hingegen würde sich die Stichprobengröße bei Heranziehen der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten zum Datenschnitt 29.08.2019 mit den zusätzlichen 57 Patientinnen und Patienten aus der Kohorte in China lediglich um ca. 10 % erhöhen.

### **Behandlungsdauer und Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>IMbrave150</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Progression bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression alle 3 Monate für 1 Jahr <sup>a</sup> oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	nach Abbruch der Studienmedikation oder Progression alle 3 Monate für 1 Jahr <sup>a</sup> oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Nebenwirkungen	
SUEs	bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie <sup>b</sup>
weitere UEs	bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie
a. gemäß Angabe im Studienprotokoll b. Über diesen Zeitraum hinaus werden nur SUEs, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, beobachtet. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCC: hepatozelluläres Karzinom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben sollte in der Studie IMbrave150 bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] bzw. zuzüglich 30 Tage für weitere UEs) erhoben wurden. Die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar 1 Jahr über das Behandlungsende hinaus erhoben, die Beobachtungszeiten sind aber auch hier verkürzt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der Studienpopulation

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Angaben zu den Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (N = 558) der Studie IMbrave150 vor. Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte der Studie IMbrave150.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 336	Sorafenib N <sup>a</sup> = 165
<b>IMbrave150 (Globale Kohorte)</b>		
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	64 [56; 71]	66 [59; 71]
Geschlecht [w / m], %	18 / 82	17 / 83
Abstammung		
Asiatisch	188 (56)	96 (58)
Kaukasisch	123 (37)	52 (32)
andere	6 (2)	5 (3)
unbekannt	19 (6)	12 (7)
Region		
Asien-Pazifik	176 (52)	95 (58)
Europa	102 (30)	49 (30)
Nordamerika	58 (17)	21 (13)
ECOG-PS, n (%)		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
BCLC-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
Stadium A1	5 (1)	3 (2)
Stadium A4	3 (1)	3 (2)
Stadium B	52 (15)	26 (16)
Stadium C	276 (82)	133 (81)
Extrahepatische Ausbreitung und makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn, n (%)		
makrovaskuläre Invasion	129 (38)	71 (43)
extrahepatische Ausbreitung	212 (63)	93 (56)
makrovaskuläre Invasion und / oder extrahepatische Ausbreitung	258 (77)	120 (73)
Child-Pugh-Score, n %		
A5	239 (72)	121 (73)
A6	94 (28)	44 (27)
B7	1 (0)	0 (0,0)
Ätiologie des HCC		
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)
nicht viral	100 (30)	53 (32)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Atezolizumab + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 336	Sorafenib N <sup>a</sup> = 165
AFP bei Screening, n %		
< 400 ng/ml	210 (63)	104 (63)
≥ 400 ng/ml	126 (38)	61 (37)
Vorherige Therapie des HCC, n (%)		
Perkutane Ethanol-Injektion (PEI)	12 (4)	3 (2)
Radiofrequenzablation (RFA)	47 (14)	24 (15)
Transarterielle Embolisation (TAE)	12 (4)	8 (5)
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	130 (39)	70 (42)
Transarterielle Chemoembolisation mittels beschichteter Partikel (DEB-TACE)	3 (1)	1 (1)
Intraarterielle Applikation von Zytostatika (TAI)	3 (1)	2 (1)
Transarterielle Radioembolisation (TARE)	8 (2)	4 (2)
andere	6 (2)	7 (4)
Therapieabbruch, n (%)	183 (54,5 <sup>b</sup> )	132 (80,0 <sup>b</sup> )
Studienabbruch, n (%)	108 (32,1 <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>	84 (50,9 <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm 95 (28,3 %) Patientinnen und Patienten, im Sorafenib-Arm 65 (39,4 %) Patientinnen und Patienten. AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HCC: hepatozelluläres Karzinom; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1, Q3: erstes, drittes Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen, Atezolizumab + Bevacizumab bzw. Sorafenib, weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Median 64 bzw. 66 Jahre, mehrheitlich männlich und zu etwa der Hälfte asiatischer Abstammung. Einen ECOG-PS von 0 wiesen 62 % der Patientinnen und Patienten auf. Über 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen befanden sich dabei im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium C. In Bezug auf die Ätiologie des HCC lag diesem in beiden Studienarmen hauptsächlich eine Infektion mit Hepatitis B oder C zugrunde. Bei etwa 30 % der Patientinnen und Patienten lagen dem HCC nicht virale Ursachen zugrunde.

Die Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche in der globalen Kohorte unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen, mit etwa 54 % bzw. 32 % im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm und 80 % bzw. 51 % im Sorafenib-Arm. Der Großteil der Studienabbrüche erfolgte dabei aufgrund des Versterbens der Patientinnen und Patienten.

### Angaben zum Studienverlauf

Für die gesamte Studienpopulation der Studie IMbrave150 liegen in Modul 4 A des Dossiers keine Angaben zur Behandlungsdauer und Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte vor. Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für die globale Kohorte (zum Datenschnitt 29.08.2019). Angaben zum Datenschnitt 31.08.2020 liegen nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Atezolizumab + Bevacizumab N = 336	Sorafenib N = 165
<b>IMbrave150 (Globale Kohorte)</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3] <sup>a</sup>	Atezolizumab: 7,4 [k. A.] Bevacizumab: 6,8 [k. A.]	2,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3] <sup>a, b</sup>	8,9 [k. A.]	8,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Datenschnitt: 29.08.2019		
b. Vom pU als „Survival Follow-up“ ohne nähere Erläuterung angegeben.		
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1, Q3: 25 % bzw. 75 % Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Bezogen auf die globale Kohorte der Studie IMbrave150 betrug die mediane Behandlungsdauer mit Atezolizumab im Interventionsarm 7,4 Monate und mit Bevacizumab 6,8 Monate. Im Vergleichsarm betrug die mediane Behandlungsdauer mit Sorafenib 2,8 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen beinahe identisch mit 8,9 vs. 8,1 Monaten. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Für die Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UEs geplant 30 bzw. SUEs 90 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden.

Tabelle 11 zeigt für die globale Kohorte der Studie IMbrave150, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben (zum Datenschnitt 29.08.2019). Angaben zum Datenschnitt 31.08.2020 liegen nicht vor.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (Studie IMbrave150)

Studie Therapie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 336	Sorafenib N = 165
<b>IMbrave150 (Globale Kohorte)<sup>a</sup></b>		
Gesamt	k. A.	k. A.
Systemische Therapie	69 (20,5)	73 (44,2)
Tyrosinkinase Inhibitor	63 (18,8)	43 (26,1)
Angiogenese-Inhibitor (monoklonale Antikörper)	2 (0,6)	5 (3,0)
Chemotherapie	4 (1,2)	10 (6,1)
Immuntherapie	4 (1,2)	31 (18,8)
Andere	2 (0,6)	5 (3,0)
Lokale Therapie	k. A.	k. A.
Radiofrequenzablation (RFA)	1 (0,3)	0
Transarterielle Embolisation (TAE)	2 (0,6)	2 (1,2)
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	4 (1,2)	4 (2,4)
Transkatheter-arterielle Infusion (TAI)	1 (0,3)	2 (1,2)
Transarterielle Radioembolisation (TARE)	1 (0,3)	0
Operativer Eingriff	5 (1,5)	1 (0,6)
Radiotherapie	9 (2,7)	7 (4,2)
a. Datenschnitt: 29.08.2019		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Nach Abbruch der Studienmedikation haben in der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 etwa 20 % der Patientinnen und Patienten im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm und knapp 45 % im Sorafenib-Arm eine systemische Therapie erhalten. Im Sorafenib-Arm war dies mehrheitlich eine Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, gefolgt von einer Immuntherapie. Genaue Angaben zu den jeweils eingesetzten Wirkstoffen liegen nicht vor. Ein geplanter Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Sorafenib-Arm auf eine Behandlung mit Atezolizumab + Bevacizumab war im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMbrave150	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMbrave150 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die Ergebnisse der Studie IMbrave150 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien, da die globale Studienpopulation weitestgehend dem deutschen Versorgungskontext von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC entspräche und verweist hierzu auf retrospektive Auswertungen der Uniklinik Mainz und der Uniklinik Hannover [8,9] und das Tumorregister München [10]. So sei die Altersstruktur insgesamt vergleichbar und auch der hohe Anteil männlicher Patienten in der Studie IMbrave150 abgebildet. Der pU verweist darüber hinaus auf einen nicht unerheblichen Anteil von Patientinnen und Patienten in der Studie IMbrave150 aus der Region Asien-Pazifik und nur einem Drittel aus Europa. Der pU beschreibt, dass der aufgrund des Anteils asiatischer Patientinnen und Patienten erhöhte Anteil Patientinnen und Patienten mit Hepatitis B in der Studie IMbrave150 wenig repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext sei, die bedeutsamen Anteile an Hepatitis C sowie nicht viralen Risikofaktoren in der Studie jedoch adäquat abgebildet seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ-HCC-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-HCC18)
  - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)
  - Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)
  - Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-HCC18)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-HCC18)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	Hand-Fuß-Syndrom <sup>b</sup> (PT, schwere UEs <sup>a</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>	
IMbrave150	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	
<p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>b. PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom der MedDRA</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Alopezie“ (PT, UEs)“, „Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])“, „Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])“, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>])“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)“</p> <p>d. keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCC: hepatozelluläres Karzinom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; 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; VAS: visuelle Analogskala</p>														

### Anmerkung zu den Responderanalysen zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Der pU legt in seinem Dossier für die VAS des EQ-5D Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [11] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegte Responderanalyse ist in Anhang C ergänzend dargestellt.

- Für den EORTC QLQ-C30 und -HCC18 legt der pU ebenfalls Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte vor. In der spezifischen Situation des EORTC wird die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe dazu Anhang D dieses Berichts).
- Der pU zieht für alle Skalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und -HCC18 Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Darüber hinaus legt der pU ergänzend im Anhang des Modul 4 A Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Als bestätigt galt eine Verschlechterung dann, wenn sie über 2 aufeinanderfolgende Messungen bestand oder innerhalb von 3 Wochen nach initialer Verschlechterung der Tod eintrat. Diese Analyse war im Studienprotokoll geplant. Sowohl die erstmalige Verschlechterung als auch die bestätigte Verschlechterung sind grundsätzlich relevant. Allerdings bestehen für die bestätigte Verschlechterung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern und der damit einhergehenden unterschiedlichen Zahl möglicher Folgerhebungen größere Unsicherheiten: in der globalen Kohorte brachen die Patientinnen und Patienten die Behandlung nach ca. 7 Monaten ab, im Vergleichsarm nach nur ca. 3 Monaten. Nach diesen Zeitpunkten erfolgten nur noch wenige Erhebungen im Follow-up. Daher werden in der vorliegenden Situation analog zum pU die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

### **Anmerkungen zu Nebenwirkungen**

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor:

- Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs): Der pU legt für immunvermittelte UEs keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vor, sondern stellt in Modul 4 A des Dossiers im Rahmen seiner Auswertungen der für Atezolizumab spezifischen UEs von besonderem Interesse (AESI) lediglich Ergebnisse für einzelne immunvermittelte UEs vor. Darüber hinaus gehen die jeweiligen Operationalisierungen der einzelnen AESIs aus Modul 4 A des Dossiers nicht hervor. So bleibt unklar, welche Ereignisse (z. B. Preferred Terms [PTs], Standardized MedDRA Queries [SMQ]) in die Analysen eingehen. Auch bleibt unklar, ob die Auswertungen einzelner der vom pU gelisteten AESIs ausschließlich Ereignisse enthalten, die die Behandlung mit Kortikosteroiden erforderten, da dies auch eine geplante Auswertung im Rahmen der Studie IMbrave150 war.

Die vom pU vorgelegte Auswertung zu einzeln dargestellten immunvermittelten UEs ist daher nicht verwertbar. Sachgerecht wäre eine zusammenfassende Auswertung der immunvermittelten UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) gewesen.

- Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs): Der pU legt unter seinen Auswertungen der für Bevacizumab spezifischen AESIs eine Auswertung zu Blutung / Hämorrhagie vor. Jedoch geht wie oben für die immunvermittelten UEs beschrieben, die Operationalisierung dieses AESI aus Modul 4 A des Dossiers nicht hervor. So bleibt unklar, welche Ereignisse (z. B.

PT, SMQ) in die Analyse des pU eingehen. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist daher nicht verwertbar.

Insgesamt liegen damit für UEs, die für die Wirkstoffe auf der Interventionsseite spezifisch sind – immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs) – keine verwertbaren Daten vor. Eine abschließende Beurteilung der spezifischen UEs ist daher nicht möglich.

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Studieebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-HCC18)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-HCC18)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)	Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	Hand-Fuß-Syndrom <sup>b</sup> (PT, schwere UEs <sup>a</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>	
IMbrave150	N	N	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>d</sup>	-g	-g	H <sup>f</sup>	H <sup>d, f</sup>

a. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
b. PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom der MedDRA  
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Alopezie“ (PT, UEs)“, „Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])“, „Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])“, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)“  
d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (bei den spezifischen UEs nur für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren spezifischen UEs)  
e. stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe  
f. deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen  
g. keine verwertbaren Daten vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; HCC: hepatozelluläres Karzinom; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; 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; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Aufgrund des zunehmend hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteils fehlender Werte sowie des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) als hoch eingestuft. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch, berücksichtigt bei der Bewertung aber nur das offene Studiendesign.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie spezifische UEs wird jeweils als hoch eingestuft. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage [UEs] bzw. 90 Tage [SUEs] oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat) erhoben. Daher resultiert bei allen genannten Endpunkten eine patientenindividuell deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer bei potenziell informativer Zensurierung. Für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs führt außerdem das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) sowie Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor.

### 2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven für die gesamte Studienpopulation liegen nicht vor. Die Kaplan-Meier-Kurven für die globale Kohorte der Studie IMbrave150 befinden sich in Anhang A als Annäherung an die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation. Ergebnisse zu häufigen UEs für die gesamte Studienpopulation (zusammenfassende Analyse von globaler Kohorte + Kohorte in China) werden in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>IMbrave150</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Globale Kohorte <sup>a</sup> (Datenschnitt: 31.08.2020)	336	19,22 [17,02; 23,66] 180 (53,6)	165	13,4 [11,37; 16,85] 100 (60,6)	0,66 [0,52; 0,85]; < 0,001 <sup>b</sup>
<b>Morbidität (Datenschnitt: 29.08.2019)</b>					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen <sup>c</sup>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
Diarrhö	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 <sup>b</sup>
EORTC QLQ-HCC18 – Symptomskalen <sup>c</sup>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt: 29.08.2019)</b>					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen <sup>d</sup>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
EORTC QLQ-HCC18 – Funktionsskalen <sup>e</sup>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitte: 29.11.2019 [globale Kohorte] und 29.08.2019 [Kohorte in China])</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	368	k. A. 361 (98,1)	174	k. A. 171 (98,3)	-
SUEs	368	k. A. 146 (39,7)	174	k. A. 52 (29,9)	1,10 [0,80; 1,51]; 0,570 <sup>e</sup>
schwere UEs <sup>f</sup>	368	k. A. 236 (64,1)	174	k. A. 104 (59,8)	0,80 [0,63; 1,01]; 0,065 <sup>e</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>g</sup>	368	k. A. 62 (16,8)	174	k. A. 19 (10,9)	1,06 [0,63; 1,79]; 0,815 <sup>e</sup>
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs)			keine verwertbaren Daten <sup>h, i</sup>		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)			keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>		
Hand-Fuß-Syndrom <sup>i</sup> (PT, schwere UEs <sup>f</sup> )	368	k. A. 0 (0)	174	k. A. 15 (8,6)	- <sup>k</sup> ; < 0,001 <sup>e</sup>
Alopezie (PT, UEs)	368	k. A. 4 (1,1)	174	k. A. 24 (13,8)	0,06 [0,02; 0,17]; < 0,001 <sup>e</sup>
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>f</sup> )	368	k. A. 9 (2,4)	174	k. A. 9 (5,2)	0,35 [0,14; 0,90]; 0,023 <sup>e</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs <sup>f</sup> )	368	k. A. 18 (4,9)	174	k. A. 15 (8,6)	0,42 [0,21; 0,82]; 0,009 <sup>e</sup>
Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs <sup>f</sup> )	368	k. A. 12 (3,3)	174	k. A. 10 (5,7)	0,42 [0,18; 0,99]; 0,041 <sup>e</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs <sup>f</sup> )	368	k. A. 35 (9,5)	174	k. A. 21 (12,1)	0,56 [0,33; 0,94]; 0,028 <sup>e</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs <sup>f</sup> )	368	k. A. 15 (4,1)	174	k. A. 7 (4,0)	0,44 [0,20; 0,99]; 0,041 <sup>e</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	368	k. A. 26 (7,1)	174	k. A. 3 (1,7)	3,60 [1,10; 11,83]; 0,024 <sup>e</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Darin enthalten sind 137 Patientinnen und Patienten, die auch in der Kohorte in China enthalten sind.  b. 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 (&lt; 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml); p-Wert via stratifizierten Log-Rank-Test  c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.  d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.  e. Effektschätzung und 95 %-KI aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert via unstratifiziertem Log-Rank-Test  f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3  g: Als Ereignis wurden UEs gezählt, die den Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente zufolge hatten.  h. Es ist unklar, welche Operationalisierungen hinter den vom pU vorgelegten AESIs stehen.  i. Vom pU wurden keine aggregierten Analysen zu immunvermittelten UEs vorgelegt, sondern nur einzelne im Rahmen der AESI ausgewertete immunvermittelte UEs.  j. PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom der MedDRA  k. Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>AESI: adverse events of special interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; 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</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab			Sorafenib			Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>IMbrave150</b>							
<b>Morbidity</b>							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS <sup>c</sup>	344	77,37 (16,58)	-3,63 (1,11)	158	75,58 (17,47)	-8,90 (1,50)	5,27 [2,39; 8,15]; k. A. SMD: 0,34 [0,15; 0,53] <sup>d</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. kleinste-Quadrat-Schätzungen; MMRM-Analyse der mittleren Differenz über den Studienverlauf, adjustiert nach Visite, Behandlung*Visite, Wert zu Studienbeginn, geografischer Region (Asien ohne Japan / Rest), extrahepatischer Ausbreitung und / oder makrovaskulärer Invasion (ja / nein) und AFP bei Screening (&lt; 400 ng/ml / ≥ 400 ng/ml)</p> <p>c. Höhere Werte auf der Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Atezolizumab + Bevacizumab.</p> <p>d. Eigene Berechnung; Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten MD, dem zugehörigen Standardfehler sowie der Stichprobengrößen</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass prinzipiell jeweils nur ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden kann. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Für die Ableitung zum Zusatznutzen zieht der pU ausschließlich die Ergebnisse der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 heran. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden abweichend die Ergebnisse der zusammenfassenden Analyse beider Kohorten der Studie IMbrave150 (globale Kohorte + Kohorte in China) herangezogen – mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben, für den zum Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer (31.08.2020) lediglich Analysen für die globale Kohorte vorliegen.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der globalen Kohorte zum Datenschnitt 31.08.2020 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusätzlich zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC. Bezogen auf die einzelnen Subgruppen (siehe Abschnitt 2.3.2.4) ergibt sich nur für Patientinnen und Patienten mit einer viralen Ätiologie (Hepatitis B oder C) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Für Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insofern ab, als dieser auf Basis des Datenschnitts vom 29.08.2019 ungeachtet der Ätiologie des HCC einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte der Studie IMbrave150 ableitet.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18)***

*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Ikterus, abdominale Schwellung (EORTC QLQ-HCC18) und Fatigue (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)*

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. Daraus ergibt sich für diese Symptomskalen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte jeweils Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Schmerz (EORTC QLQ-C30 und -HCC18)***

Die Symptomskala Schmerz wird sowohl über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 als auch den -HCC18 erhoben.

Bei der Datenerhebung mittels EORTC QLQ-C30 werden allgemein das Vorhandensein von Schmerz und die damit verbundene Beeinträchtigung im Alltag abgefragt. Im Falle des EORTC QLQ-HCC18 wird hingegen abgefragt, ob Schmerzen in bestimmten Körperregionen (Abdomen und Schulter) vorliegen. Zwar erfassen beide Fragebogen unterschiedliche Aspekte von Schmerz, es ist aber davon auszugehen, dass sich die in den Instrumenten erhobenen

Aspekte zum Schmerz inhaltlich überlappen. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt daher in der Gesamtschau. Für beide Symptomskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Für den Endpunkt Schmerzen, gemessen über den EORTC QLQ-HCC18, ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Dennoch werden die Effekte als gleichgerichtet angesehen. Die Unterschiede im Ausmaß werden in der Gesamtschau bei der Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.3.1). Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte jeweils Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Fieber (EORTC QLQ-HCC18)*

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskala Fieber des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannten Symptomskalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte für diese Endpunkte ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die Differenz in der mittleren Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den Studienverlauf mittels gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'  $g$  liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Auswertungen zur Operationalisierung der Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte heranzieht und darauf basierend einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die globale Kohorte ableitet.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala zum globalen Gesundheitsstatus) und EORTC QLQ-HCC18 (Funktionsskalen)***

*Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild, Ernährung (EORTC QLQ-HCC18)*

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. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der globalen Kohorte für diese Endpunkte (bis auf die Funktionsskala Körperbild) Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitet. Für den Endpunkt Körperbild leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

### ***Sexualleben (EORTC QLQ-HCC18)***

Für die Funktionsskala Sexualleben des EORTC QLQ-HCC18 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannte Symptomskala kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs***

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis der globalen Kohorte ebenfalls keinen geringeren oder höheren Schaden für diese Endpunkte ableitet.

### ***Immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs)***

Für immunvermittelte UEs und Blutungen (jeweils UEs, SUEs, schwere UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von

Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dass dieser auf Basis der globalen Kohorte ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden für diese Endpunkte ableitet.

#### ***Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs)***

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Aufgrund der Größe des Effekts (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.3.1) und der Tatsache, dass im Interventionsarm trotz längerer Beobachtungsdauer kein Ereignis beobachtet wurde, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dass dieser auf Basis der globalen Kohorte in der Gesamtschau der häufigen UEs für diese einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

#### ***weitere spezifische UEs***

##### ***Alopezie (PT, UEs)***

Für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Aufgrund der Größe des Effekts liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte in der Gesamtschau der häufigen UEs für diese einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

##### ***Diarrhö, Bilirubin im Blut erhöht (jeweils PT, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, schwere UEs)***

Für die Endpunkte Diarrhö und Bilirubin im Blut erhöht (jeweils PT, schwere UEs) und für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte in der Gesamtschau der häufigen UEs für diese einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der globalen Kohorte in der Gesamtschau der häufigen UEs für diese einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

#### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre /  $\geq$  65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Extrahepatische Ausbreitung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (vorhanden / nicht vorhanden)
- Ätiologie des HCC (Hepatitis B / Hepatitis C / nicht viral)

Alle genannten Merkmale waren präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>IMbrave150</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
Ätiologie des HCC						
Hepatitis B	164	19,02 [16,10; n. b.] 86 (52,4)	76	12,42 [6,74; 16,85] 46 (60,5)	0,58 [0,40; 0,83]	0,003
Hepatitis C	72	24,57 [19,81; n. b.] 31 (43,1)	36	12,62 [7,39; 18,43] 24 (66,7)	0,43 [0,25; 0,73]	0,001
viral					0,53 [0,39; 0,71] <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>a</sup>
nicht viral	100	16,95 [11,73; 22,80] 63 (63,0)	53	18,10 [11,73; 26,35] 30 (56,6)	1,05 [0,68; 1,63]	0,812 <sup>b</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,022 <sup>c</sup>
a. eigene Berechnung der Metaanalyse						
b. Effektschätzung und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert via Log-Rank-Test						
c. p-Wert zum Interaktionstest des pU gemäß der ursprünglichen Einteilung der Subgruppen						
HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie des HCC vor. In paarweisen Vergleichen zeigt sich keine Effektmodifikation für die virale Ätiologie Hepatitis B vs. Hepatitis C (Interaktions-p-Wert 0,366), während eine Effektmodifikation zwischen viraler Ätiologie (Hepatitis B oder C) vs. nicht viraler Ätiologie besteht (Interaktions-p-Wert 0,013). Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben getrennt nach viraler und nicht viraler Ätiologie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer viralen Ätiologie (Hepatitis B oder C) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Bevacizumab. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib.

Für Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie des HCC hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie des HCC kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Im Modul 4 A des Dossiers liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö (Skalen des EORTC QLQ-C30) sowie Fatigue, Ikterus, Schmerz und abdominale Schwellung (Skalen des EORTC QLQ-HCC18) vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <sup>c</sup>		
Ätiologie des HCC viral (Hepatitis B oder C)	Median: k. A. HR: 0,53 [0,39; 0,71] <sup>d</sup> p < 0,001 <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
nicht viral	Median: 16,95 vs. 18,10 HR: 1,05 [0,68; 1,63] p = 0,812	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen <sup>e</sup>		
Fatigue	Median: 2,10 vs. 1,45 HR: 0,71 [0,57; 0,89]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Übelkeit und Erbrechen	Median: 14,29 vs. 4,60 HR: 0,49 [0,37; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	Median: 3,48 vs. 1,58 HR: 0,62 [0,49; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>f</sup>
Dyspnoe	Median: 9,66 vs. 4,17 HR: 0,59 [0,45; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	Median: 7,16 vs. 4,86 HR: 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 6,28 vs. 3,02 HR: 0,57 [0,45; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Obstipation	Median: 11,30 vs. 4,17 HR: 0,48 [0,36; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	Median: 10,71 vs. 2,83 HR: 0,34 [0,26; 0,44]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>EORTC QLQ-HCC18 – Symptomskalen<sup>c</sup></b>		
Fatigue	Median: 2,33 vs. 1,41 HR: 0,64 [0,51; 0,81]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Ikterus	Median: 4,21 vs. 2,14 HR: 0,66 [0,52; 0,85]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerz	Median: 4,83 vs. 3,45 HR: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,006	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>f</sup>
Fieber	Median: 5,55 vs. 4,17 HR: 0,87 [0,67; 1,13]; p = 0,297	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
abdominale Schwellung	Median: 9,69 vs. 5,52 HR: 0,61 [0,46; 0,82]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Gesundheitszustand</b>		
EQ-5D VAS	MW (Studienende): -3,63 vs. -8,90 MD: 5,27 [2,39; 8,15]; p = k. A. SMD: 0,34 [0,15; 0,53] <sup>g</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen <sup>b</sup>		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 3,52 vs. 1,48 HR: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	Median: 4,53 vs. 2,10 HR: 0,63 [0,50; 0,81]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	Median: 4,17 vs. 1,61 HR: 0,60 [0,47; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 4,86 HR: 0,45 [0,34; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
kognitive Funktion	Median: 4,57 vs. 2,83 HR: 0,66 [0,52; 0,85]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	Median: 3,61 vs. 2,10 HR: 0,64 [0,50; 0,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-HCC18 – Funktionsskalen <sup>c</sup>		
Körperbild	Median: 3,58 vs. 2,53 HR: 0,79 [0,62; 1,00]; p = 0,0495 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Ernährung	Median: 5,65 vs. 2,17 HR: 0,49 [0,39; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Sexualleben	Median: n. e. vs. 6,74 HR: 0,85 [0,63; 1,15]; p = 0,286	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,10 [0,80; 1,51]; p = 0,570	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs <sup>i</sup>	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,80 [0,63; 1,01]; p = 0,065	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,06 [0,63; 1,79]; p = 0,815	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs) <sup>i</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>i, k</sup>	
Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs)	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>	
Hand-Fuß-Syndrom <sup>l</sup> (PT, schwere UEs <sup>i</sup> )	Median: k. A. vs. k. A. HR: - <sup>m</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alopezie (PT, UEs)	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,06 [0,02; 0,17]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>i</sup> )	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,35 [0,14; 0,90]; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs <sup>i</sup> )	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,42 [0,21; 0,82]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 geringerer Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs <sup>i</sup> )	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,42 [0,18; 0,99]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,56 [0,33; 0,94]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,44 [0,20; 0,99]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Median: k. A. vs. k. A. HR: 3,60 [1,10; 11,83] HR: 0,28 [0,08; 0,91] <sup>a</sup> p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering

- a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
- b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls ( $KI_o$ )
- c. basiert auf der Auswertung der Globalen Kohorte zum Datenschnitts 31.08.2020
- d. eigene Berechnung der Metaanalyse
- e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
- f. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Symptomskalen Schmerzen (EORTC QLQ-C30) und Schmerz (EORTC QLQ-HCC18) ergibt sich aufgrund der gleichgerichteten Effekte unterschiedlichen Ausmaßes ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- g. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ , wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
- h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
- i. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$
- j. Es ist unklar, welche Operationalisierungen hinter den vom pU vorgelegten AESI 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 Erythrodyssäthesiesyndrom der MedDRA
- m. Effektschätzung und 95 %-KI für das HR nicht sinnvoll interpretierbar. Im Interventionsarm sind keine Ereignisse aufgetreten, sodass das HR nicht berechnet werden kann. In der vorliegenden Situation wird zur Ausmaßbestimmung als Annäherung das RR asymptotisch selbst berechnet: 0,02 [0,001; 0,254].
- n. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

AESI: adverse events of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;  $KI_o$ : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ätiologie des HCC (viral [Hepatitis B oder C]) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich</li> </ul> </li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß gering</li> </ul>
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schmerz Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Fatigue, Ikterus, abdominale Schwellung Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich</li> </ul>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich</li> <li>▪ emotionale Funktion, Ernährung Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich</li> <li>▪ Körperbild Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering</li> </ul>	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hand-Fuß-Syndrom Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß erheblich</li> <li>▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich</li> <li>▪ Diarrhö, Bilirubin im Blut erhöht, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß gering</li> </ul>	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alopezie Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich</li> </ul>	
Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs, schwere UEs): keine verwertbaren Daten Blutungen (UEs, SUEs, schwere UEs): keine verwertbaren Daten	
AESI: adverse events of special interest; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HCC: hepatozelluläres Karzinom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QLQ-HCC18: HCC-specific Quality of Life Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich mehrere positive Effekte, teilweise nur für Subgruppen, und ein negativer Effekt, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte im Gesamtüberleben zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach der Ätiologie des HCC.

### **Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie (Hepatitis B oder C) des HCC**

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer viralen Ätiologie des HCC (Hepatitis B oder C) liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Die Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit teilweise erheblichem Ausmaß, unterstützen diesen positiven Effekt. Darüber hinaus zeigen verschiedene spezifische UEs Anhaltspunkte und Hinweise auf einen geringeren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß. Aufseiten der negativen Effekte ergibt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering. Zusätzlich liegen für die für Atezolizumab bzw. Bevacizumab spezifischen UEs, immunvermittelte UEs und Blutungen, keine verwertbaren Daten vor. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die positiven Effekte selbst bei Vorliegen von negativen Effekten in diesen Endpunkten infrage gestellt werden. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Situation als erheblich eingeschätzt. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit viraler Ätiologie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ergibt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

### **Patientinnen und Patienten mit nicht viraler Ätiologie des HCC**

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer nicht viralen Ätiologie des HCC zeigen sich ebenfalls mehrere positive Effekte. In den Kategorien Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, mit teilweise erheblichem Ausmaß. Für verschiedene spezifische UEs liegen Anhaltspunkte und Hinweise auf einen geringeren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß vor. Diesen positiven Effekten steht (wie auch bei Patientinnen und Patienten mit viraler Ätiologie des HCC) in der Endpunktkategorie schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering gegenüber. Außerdem liegen für die für Atezolizumab bzw. Bevacizumab spezifischen UEs, immunvermittelte UEs und Blutungen, keine verwertbaren Daten vor. Auch in dieser Situation wird nicht davon ausgegangen, dass die positiven Effekte selbst bei Vorliegen von negativen Effekten in diesen Endpunkten infrage gestellt werden. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Situation als beträchtlich eingeschätzt. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit nicht viraler Ätiologie mit Child-Pugh A oder keiner

Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib.

## **2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 02.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atezolizumab (letzte Suche am 05.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Atezolizumab (letzte Suche am 02.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 01.12.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine RCT zum direkten Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber BSC identifiziert

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
- b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen.
- c. In die Studie IMBrave150 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  übertragen werden können.
- d. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose) weicht die oben beschriebene Einschätzung von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, unabhängig von der Ätiologie des HCC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B) entspricht die oben beschriebene Einschätzung der des pU, der keinen Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung des HCC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation [6], wonach Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, angewendet wird.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

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

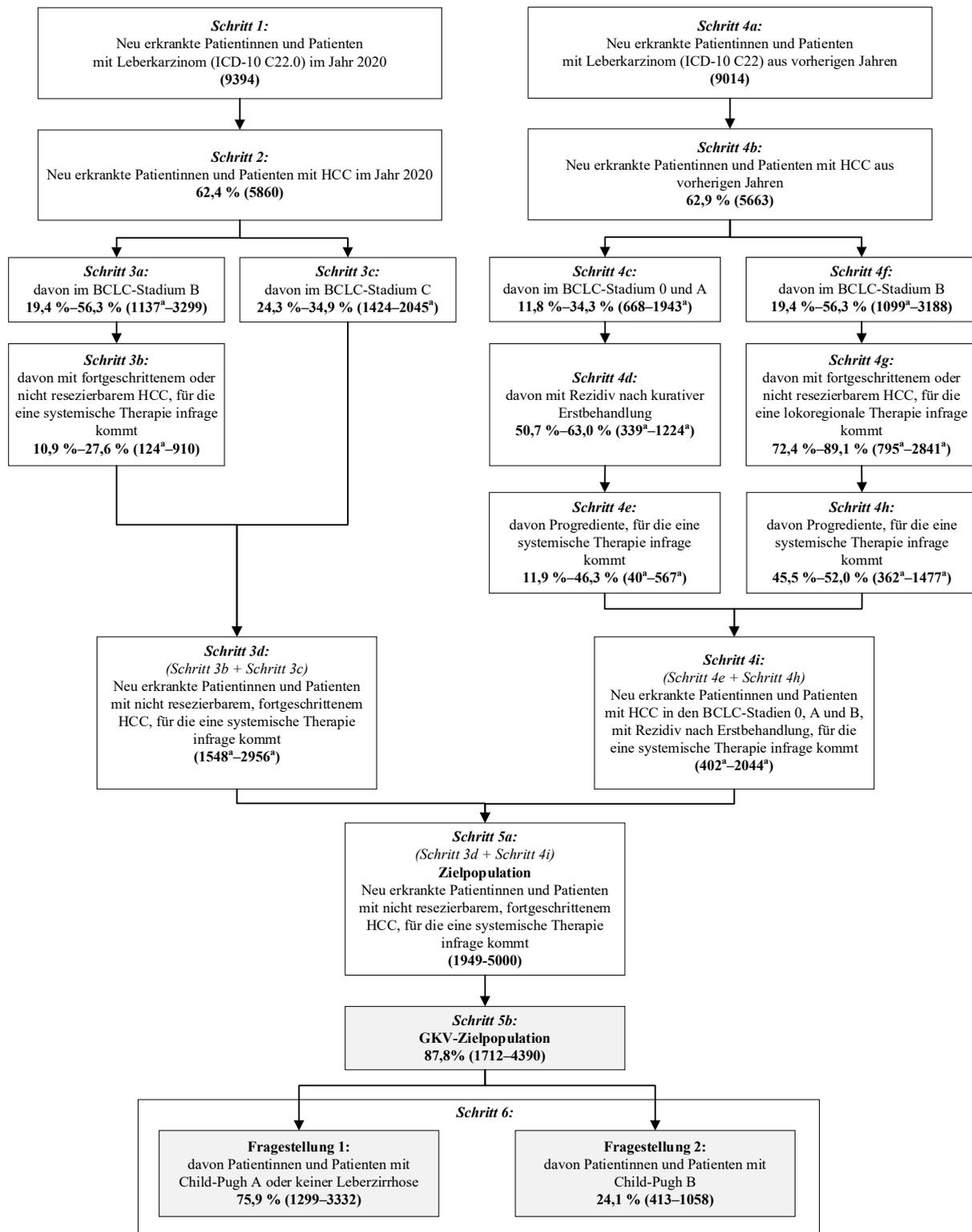
#### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass die derzeit verfügbaren Optionen für die Erstlinientherapie des HCC in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Erhaltung der Lebensqualität weiterhin unbefriedigend seien. Somit stellt er einen entsprechend hohen Bedarf für innovative Therapieoptionen fest.

#### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind. Dabei berechnet der pU sowohl eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl als auch eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Im Folgenden wird ausschließlich die Herleitung der Spanne beschrieben und bewertet, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Der pU gibt an, dass er eine orientierende Literaturrecherche bzw. Handrecherchen über den Zeitraum von September 2019 bis März 2020 über die Suchmaschinen MEDLINE und Thieme Connect im Internet durchgeführt hat.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.  
 a. Eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben des pU.

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2020**

Der pU extrapoliert die bis zum Jahr 2016 für Deutschland verfügbaren Inzidenzraten des Leberkarzinoms, klassifiziert mit dem Diagnosecode C22 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), bis zum Jahr 2020 ab dem Zeitpunkt der letzten Trendänderung. Laut pU erfolgt dies anhand der Joinpoint-Methode des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) durch Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderungen der Inzidenzraten je 100 000 Einwohner nach Altersgruppe und Geschlecht. Nach Angaben des pU erfolgte die Umrechnung in absolute Zahlen mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in der Variante 6 [13]. Diese folgt laut pU den Annahmen der vom RKI und der GEKID verwendeten 13. Bevölkerungsprognose in der Variante 4.

Somit berechnet er für das Jahr 2020 eine Anzahl von 9394 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom – davon 3000 Frauen und 6394 Männer.

### **Schritt 2: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im Jahr 2020**

Der geschlechtsspezifischen Zusatzauswertung zum Anteil des HCC am Leberkarzinom aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ [14] entnimmt der pU Anteile des HCC am Leberkarzinom von 44,0 % für Frauen und 71,0 % für Männer. Angewendet auf die in Schritt 1 ermittelten geschlechtsspezifischen Anzahlen der Neuerkrankten mit Leberkarzinom (ICD-10 C22) berechnet der pU im Durchschnitt einen Anteil von 62,4 % und folglich eine Anzahl von 5860 Patientinnen und Patienten mit HCC.

### **Schritt 3a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B**

Der pU gibt an, dass er im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche 6 Studien aus Deutschland, in denen Patientinnen und Patienten mit HCC nach BCLC-Stadien dokumentiert wurden, identifiziert hat.

Der monozentrischen vergleichenden Kohortenstudie von Ganslmayer et al. (2014) [15] mit 484 Patientinnen und Patienten mit HCC, die zwischen 1999 und 2013 am Universitätsklinikum Erlangen behandelt wurden, entnimmt der pU einen Anteil von 19,4 % HCC-Erkrankter, die zum Diagnosezeitpunkt dem BCLC-Stadium B zugeordnet worden waren.

Einer retrospektiven Studie von Kirstein et al. (2017) [8] entnimmt der pU den Anteil von 56,3 % von Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zum Diagnosezeitpunkt. Die Studie schloss 2101 Betroffene mit HCC, die zwischen 2000 und 2015 an der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden, ein und hatte zum Ziel, die Erst- und Folgebehandlung von Betroffenen mit HCC im Hinblick auf Tumorlast und Leberfunktion bei der Erstdiagnose zu untersuchen.

Der pU schätzt die 2 Studien als belastbar ein und zieht sie zur Ermittlung der Anteilspanne heran, weil sie eine lange Beobachtungszeit sowie eine hohe Repräsentativität für Betroffene

mit HCC in Deutschland vorweisen würden. Hingegen schließt er nach eigenen Angaben 4 Studien aufgrund kurzer Beobachtungszeiten und einem möglicherweise ins Gewicht fallenden Screening-Effektes nicht ein.

Der pU geht somit von einem Anteil in einer Spanne von 19,4 % bis 56,3 % oder entsprechend berechnet einer Anzahl von 1137 bis 3299 Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B aus.

**Schritt 3b: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a, mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt**

Gemäß der Definition der BCLC nach Forner et al. (2018) [16] umfasst das BCLC-Stadium B eine heterogene Gruppe von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher Leberfunktion und Tumorlast. Laut pU kann das BCLC-Stadium B Betroffene enthalten, für die eine TACE geeignet oder nicht geeignet ist.

Der pU weist darauf hin, dass Patientinnen und Patienten, für die eine TACE nicht oder nicht mehr geeignet ist, die nächste Behandlung innerhalb des gleichen oder nächsten BCLC-Stadiums erhalten sollen [17]. Für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B würde es sich dabei um die systemische Therapie handeln. Weiterhin verweist der pU auf eine Publikation von Galle et al. (2017) [18], nach der die TACE u. a. für Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh von  $\geq B8$  kontraindiziert ist.

Auf Basis dieser Annahmen und um den Anteil der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die eine TACE ungeeignet ist, zu bestimmen, identifiziert er anhand der orientierenden Literaturrecherche 2 Publikationen von Geschwind et al. (2016) [19] und Marrero et al. (2016) [20], die zur internationalen prospektiven Registerstudie GIDEON veröffentlicht wurden. Bei der GIDEON-Studie wurde zwischen 2009 und 2012 bei 3202 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem HCC die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib untersucht [20].

Der pU berechnet mittels der Angaben aus der Publikation von Marrero et al. (2016) [20] einen Anteil von 10,9 % (= 62 / 571) HCC-Erkrankter im BCLC-Stadium B und einem Child-Pugh  $\geq B8$ , für die somit eine TACE kontraindiziert ist. Diesen Anteil setzt der pU für diesen Schritt als Untergrenze an. Den Anteil von 27,6 %, die der pU als Obergrenze ansetzt, entnimmt er aus der Publikation von Geschwind et al. 2016 [19].

Der pU geht somit von einem Anteil in einer Spanne von 10,9 % bis 27,6 % oder entsprechend berechnet von einer Spanne von 124 bis 910 neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium B aus, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

### **Schritt 3c: Neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C**

Aus den bereits in Schritt 3a identifizierten Publikationen entnimmt der pU auch hier Anteile für die Bestimmung neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium C.

Der pU geht von einem Anteil in einer Spanne von 24,3 % [8] bis 34,9 % [15] oder entsprechend berechnet von einer Anzahl von 1424 bis 2045 Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose im BCLC-Stadium C aus.

### **Schritt 3d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus den Schritten 3b und 3c**

Um die gesamte Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zu ermitteln, bildet der pU die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3b und 3c. Auf diese Weise ergibt sich eine Spanne von 1548 bis 2956 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 4a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom aus den vorherigen Jahren**

Der pU führt in den Erklärungen zu seiner Modellierung aus, dass, um einer Unterschätzung der Zielpopulation durch ein reines Inzidenzmodell entgegenzuwirken, er auch solche Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in höhere Stadien erleiden.

Laut pU bildet er hierzu den Mittelwert der Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom der vorherigen 10 Jahre, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden. Die Ermittlung erfolgte dabei auf Basis von RKI-Daten der Jahre 1999 bis 2016 sowie mittels Joinpoint-Regression bis 2020 fortgeschriebener mittlerer jährlicher Veränderungen der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) nach Altersgruppe und Geschlecht seit der letzten Trendänderung.

Demnach gibt der pU für das Jahr 2020 eine mittlere Inzidenz von 9014 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom – davon 2728 Frauen und 6286 Männer – an.

### **Schritt 4b: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren**

Der pU wendet die in Schritt 2 beschriebenen geschlechtsspezifischen Anteilswerte von Patientinnen und Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom (44,0 % für Frauen; 71,0 % für Männer) auf die in Schritt 4a ermittelte Inzidenz der Vorjahre an. Auf diese Weise ermittelt er einen Anteil von 62,9 % bzw. eine Anzahl von 5663 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit HCC aus den Vorjahren.

#### **Schritt 4c: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium 0 und A**

Aus den bereits in Schritt 3a beschriebenen Publikationen entnimmt der pU Anteile für die Bestimmung neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0 und A.

Der pU geht von einem Anteil in einer Spanne von 11,8 % [8] bis 34,3 % [15] bzw. entsprechend berechnet von einer Anzahl von 668 bis 1943 Patientinnen und Patienten mit HCC bei Erstdiagnose in den BCLC-Stadien 0 und A aus.

#### **Schritt 4d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4c mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung**

Zur Ermittlung dieser Patientengruppe zieht der pU 2 Publikationen [21,22] heran, die er anhand der orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Die Untergrenze entnimmt der pU der retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie aus Australien von Gory et al. (2015) [21], in der das Überleben von 148 Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0 und A nach Erstlinientherapie mit chirurgischer Resektion verglichen mit Radiofrequenz-Ablation (RFA) untersucht wurde. Bei 75 der 148 (= 50,7 %) behandelten Patientinnen und Patienten trat ein Rezidiv auf [21].

Die Obergrenze (Anteil von 63,0 %) entnimmt der pU der retrospektiven Beobachtungsstudie Studie aus Frankreich von Hocquelet et al. (2015) [22], in der – vergleichbar zu der oben genannten Studie von Gory et al. (2015) [21] – das Überleben von Patientinnen und Patienten mit HCC nach Erstlinientherapie mit chirurgischer Resektion oder RFA und vorab erfüllten Mailand-Kriterien (1 Tumorherd < 5 cm oder bis zu 3 Tumorherde jeweils ≤ 3 cm, jeweils ohne makroskopische Gefäßinvasion und ohne extrahepatische Manifestationen) (n = 281), untersucht wurde. Hierbei wurden 177 Patientinnen und Patienten mit einer Progression in Form von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen erfasst [22]. Der pU geht dabei davon aus, dass die Studienteilnehmenden aufgrund erfüllter Mailand-Kriterien in den BCLC-Stadien 0 bzw. A diagnostiziert wurden.

Auf Basis der vom pU angegebenen Anteilsspanne von 50,7 % bis 63,0 % lässt sich eine Spanne von 339 bis 1224 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt berechnen.

#### **Schritt 4e: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4d, die progredient sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt**

Für die Ermittlung des Anteils zieht der pU die bereits in Schritt 4d verwendete Studie von Hocquelet et al. (2015) [22] heran.

Aus dieser geht hervor, dass 21 der 177 (11,9 %) progredierenden Patientinnen und Patienten als erste Rezidivtherapie eine systemische Therapie mit Sorafenib erhielten. Weitere

Patientinnen und Patienten erhielten entweder keine Therapie, wurden mit einer chirurgischen Resektion oder RFA, einer TACE behandelt oder wurden transplantiert [22].

Der pU setzt als Untergrenze den Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Studie an, die Sorafenib als erste Rezidivtherapie erhielten (11,9 %). Als Obergrenze setzt er die Summe der Anteile der Patientinnen und Patienten, die als erste Rezidivtherapie entweder mit Sorafenib oder mit TACE behandelt wurden (46,3 %) an. Hierbei geht er davon aus, dass für Betroffene, die eine TACE erhalten haben, im gleichen Jahr auch eine systemische Therapie infrage kommt.

Somit lässt sich auf Basis der angegebenen Anteilsspanne (11,9 % bis 46,3 %) eine Spanne von 40 bis 567 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt berechnen.

#### **Schritt 4f: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus vorherigen Jahren im BCLC-Stadium B**

Analog zu seinem Vorgehen in den Schritten 3a, 3c und 4c, entnimmt der pU die Anteile für die Bestimmung neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B aus der Publikationen von Ganslmayer et al. (2014) [15] für die Untergrenze in Höhe von 19,4 % und aus der Publikation von Kirstein et al. (2017) [8] in Höhe von 56,3 % für die Obergrenze. Somit lässt sich eine Spanne von 1099 bis 3188 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt ermitteln.

#### **Schritt 4g: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4f mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für die eine lokoregional Therapie infrage kommt**

Der pU nutzt die in Schritt 3b ermittelten Anteile der Patientinnen und Patienten, für die eine TACE nicht infrage kommt aus den beiden Publikationen zur GIDEON-Studie [19,20]. Er berechnet somit 72,4 % als Untergrenze ( $= 100 \% - 27,6 \%$ ) aus Geschwind et al. (2016) [19] sowie 89,1 % als Obergrenze ( $= 100 \% - 10,9 \%$ ) aus Marrero et al. (2016) [20], indem er jene Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B einbezieht, die einen Child-Pugh von  $< B8$ , also B7 oder A ( $< 7$ ) aufweisen. Berechnet ergibt dies eine Spanne von 795 bis 2841 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 4h: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus Schritt 4g, die progredient sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt**

Die Untergrenze leitet der pU aus der spanischen monozentrischen Studie von Ciria et al. (2015) [23] ab, die das Überleben und die Krankheitsprogression nach Therapie mit TACE oder chirurgischer Resektion von 80 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B zwischen 2007 und 2012 untersuchte. Die 5-Jahres-Krankheitsprogressionsrate der Patientengruppe, die mit TACE behandelt wurde ( $n = 44$ ), betrug 45,5 %.

Die Obergrenze in Höhe von 52,0 % entnimmt der pU der amerikanischen retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie von Senthilnathan et al. (2012) [24] mit 285 Patientinnen

und Patienten mit HCC (darunter n = 73 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B), die zwischen 2000 und 2008 eine lokoregionale Therapie erhielten.

Auf Basis der vom pU angegebenen Anteilsspanne von 45,5 % bis 52,0 % für Betroffene mit nicht resezierbarem HCC im BCLC-Stadium B aus vorherigen Jahren mit Rezidiv nach lokoregionale Therapie ergibt sich berechnet eine Spanne von 362 bis 1477 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 4i: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten aus den Schritten 4e und 4h**

Um die Gesamtzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit HCC in den BCLC-Stadien 0, A und B, mit Rezidiv nach Erstbehandlung, für die eine systemische Therapie infrage kommt zu bestimmen, bildet der pU die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 4e und 4h. Auf Basis der für diese Schritte berechneten Patientenzahlen ergibt sich eine berechnete Spanne von 402 bis 2044 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, für die eine systemische Therapie infrage kommt und Ermittlung der Zielpopulation**

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 3d und 4i. Insgesamt weist der pU für diesen Schritt eine Spanne von 1949 bis 5000 Patientinnen und Patienten aus.

#### **Schritt 5b: Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Basierend auf einem ermittelten GKV-Anteil von 87,8 % [25,26] ergibt dies laut pU eine Spanne von 1712 bis 4390 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Schritt 6: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) sowie mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)**

Der pU berechnet auf Basis der Angaben aus der bereits in den Schritten 3b und 4g verwendeten Publikation von Marrero et al. (2016) [20] die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh A (75,9 %) und B (24,1 %). Hierzu verwendet er als Grundgesamtheit Patientinnen und Patienten, die sich in der GIDEON-Studie in den BCLC-Stadien A, B und C befanden.

Der pU weist darauf hin, dass die hier berechneten Anteile von denen aus dem Beschluss des G-BA [27] zum Verfahren von Lenvatinib aus dem Jahr 2019 geringfügig abweichen [28]. Aus den Tragenden Gründen zum Beschluss desselben Verfahrens gehen ebenfalls auf Basis der Publikation von Marrero et al. (2016) [20] ermittelte Anteilswerte für den Child-Pugh A von 75,4 % sowie für den Child-Pugh B von 24,6 % hervor [29]. Die Anteile divergierten laut pU, da dort lediglich Patientinnen und Patienten in den BCLC-Stadien B und C abweichend zugrunde gelegt wurden.

Auf Basis dieser Anteilswerte (Child-Pugh A: 75,9 %; Child-Pugh B: 24,1 %) ermittelt der pU eine Spanne von 1299 bis 3332 Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation in Fragestellung 1 sowie eine Spanne von 413 bis 1058 Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation in Fragestellung 2.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte erläutert.

#### ***Zu den Schritten 3a, 3c, 4c und 4f: Ermittlung der Anteile in den BCLC-Stadien***

Der in vorherigen Verfahren mit vergleichbarem Anwendungsgebiet zu Lenvatinib [28] sowie Cabozantinib aus dem Jahr 2019 [30] im entsprechenden Schritt vorgelegten monozentrischen deutschen Studie von Weinmann et al. (2014) [9] mit 681 Patientinnen und Patienten mit einer Beobachtungszeit von 5 Jahren (2004 bis 2009) lassen sich folgenden Anteile entnehmen: BCLC-Stadium A: 20,9 %, BCLC-Stadium B: 17,2 %, BCLC-Stadium C: 46 %.

Durch die Angabe einer breiteren Spanne für die BCLC-Stadien B (17,2 % bis 56,3 %) und C (24,3 % bis 46 %) wäre der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen worden.

#### ***Zu den Schritten 3b und 4g: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC aus Schritt 3a, für die eine systemische Therapie infrage kommt bzw. aus Schritt 4f, für die eine lokoregionale Therapie infrage kommt***

Für die Anteilsermittlung beider Schritte ist zu beachten, dass in die GIDEON-Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem HCC eingeschlossen wurden, für die eine systemische Therapie mit Sorafenib infrage kam und die diese dann zum Teil in Kombination mit TACE erhielten [19,20]. Die vom pU angesetzten Anteilswerte lassen sich nicht auf die vorherigen Teilschritte 3a und 4f (Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B) übertragen, da die Grundgesamtheit des vorherigen Rechenschrittes im Vergleich zur Grundgesamtheit des herangezogenen Anteilswertes unterschiedlich ist. Daher sind die aus diesen Schritten ermittelten Anteile mit Unsicherheit behaftet. Zudem lässt sich die Ermittlung des Anteils von 27,6 % aus der Publikation von Geschwind et al. (2016) [19] rechnerisch nicht nachvollziehen.

#### ***Zu Schritt 4a: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom aus den vorherigen Jahren***

Der pU wählt eine grundsätzlich geeignete Herangehensweise, indem er die Patientinnen und Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung in höhere Stadien progredieren, mit in die Herleitung der GKV-Zielpopulation einbezieht.

***Zu Schritt 4e: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit HCC aus Schritt 4d, die progredient sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt***

Der pU ermittelt sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Anteils in diesem Schritt aus der bereits in Schritt 4d verwendeten retrospektiven Beobachtungsstudie Studie von Hocquet et al. (2015) [22]. Die Grundannahme des pU bei der Ermittlung der Obergrenze, dass zusätzlich zu dem Anteil derjenigen, die als erste Rezidivtherapie Sorafenib erhielten, auch aus der Patientenpopulation derjenigen, die als Rezidivtherapie mit TACE behandelt werden, im Laufe des Jahres potenziell für eine systemische Therapie infrage kommen, ist zwar plausibel, jedoch kann diese Annahme tendenziell zu einer Überschätzung führen.

***Zu Schritt 6: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem HCC ohne systemische Vortherapie mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) sowie mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)***

Der pU nimmt für die Berechnung der Patientengruppen in den jeweiligen Fragestellungen ausschließlich eine Unterteilung nach Child-Pugh A und B vor. Er impliziert damit, dass Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose ebenfalls im Stadium Child-Pugh A enthalten sind. Zwar basieren die ermittelten Anteilswerte auf der in der Dossierbewertung zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 [28] vorgeschlagenen, differenzierten Analyse der Angaben von Marrero et al. [20]. Es ist jedoch zu beachten, dass der pU bei der Ermittlung der Anteilswerte aus dieser Studie auch Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium A einschließt, die jedoch nicht Teil der Zielpopulation beider Fragestellungen sind. Dennoch liegen die ermittelten Anteilswerte in einer plausiblen Größenordnung, da die Abweichung sehr gering ausfällt.

***Einordnung in bisherige Verfahren***

Die vom pU angegebene Spanne der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation (1712 bis 4390) liegt etwas niedriger als jene im vorherigen Verfahren zu Lenvatinib aus dem Jahr 2018 [28] im selben Anwendungsgebiet mit 2438 bis 4785 Patientinnen und Patienten. Dies liegt im Wesentlichen am niedrigeren Anteil der Patientinnen und Patienten mit HCC an Betroffenen mit Leberkarzinom (Schritte 2 und 4b) sowie an der deutlich niedrigeren Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium C (3c). Zum anderen wurden im damaligen Verfahren zwar die neu erkrankten Patientinnen und 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 pU nun für den Anteil der Betroffenen mit HCC aktuellere Angaben zugrunde.

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 plausible 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.

### **Gesamtbewertung**

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.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU legt in Modul 3 A nach eigenen Aussagen auf Basis des Modells, das er zur Herleitung der Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation herangezogen hat, Schätzungen für die Entwicklungen der Patientenzahlen für die Jahre 2020 bis 2025 vor. Demnach ist laut pU eine leichte Steigung der Patientenzahlen zu erwarten.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für die Fragestellung 1 nach viraler und nicht viraler Ätiologie des HCC unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung 1 liegen im Dossier keine Angaben vor.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU stellt für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab sowie entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie:
  - Sorafenib oder Lenvatinib
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie
  - Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Für Bevacizumab macht der pU Kostenangaben zu 2 verschiedenen Präparaten. In der nachfolgenden Bewertung wird ausschließlich das wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,7,32]. Der pU geht für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, für Sorafenib und für Lenvatinib von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen [6,7,32] keine maximale Therapiedauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [6,7,32].

Demnach wird Atezolizumab alle 3 Wochen mit einer Dosierung von 1200 mg verabreicht. Die empfohlene Dosierung von Bevacizumab als Kombinationstherapie mit Atezolizumab beträgt alle 3 Wochen 15 mg/kg Körpergewicht [6]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [33] zugrunde. Für Atezolizumab und Bevacizumab legt der pU die Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr zugrunde.

Die Gabe von Sorafenib erfolgt gemäß Fachinformation 2-mal täglich in einer Dosierung von 400 mg [7]. Laut Fachinformation erfolgt die Gabe von Lenvatinib bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 60$  kg in einer Dosierung von 12 mg täglich [32].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab, Bevacizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten dabei den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [34]).

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Atezolizumab und Bevacizumab korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Weitere anfallende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt er jedoch.

Für Atezolizumab und Bevacizumab fallen laut den Fachinformationen [6,35] Kosten für die regelmäßigen Infusionstherapien an, die der pU nicht berücksichtigt. Ebenfalls unberücksichtigt bleiben beispielhaft bei Atezolizumab sowie bei Lenvatinib geringfügige Kosten für die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion [6,32].

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 151 892,08 €. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – insbesondere für die Infusionstherapien – an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Sorafenib und Lenvatinib enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Für Sorafenib sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Lenvatinib liegen – trotz der vernachlässigten geringfügigen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass laut Fachinformation für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile direkte Kontraindikationen vorliegen. Des Weiteren sollte Bevacizumab bei Überempfindlichkeit gegen Zellprodukte des chinesischen Hamsters oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, sowie während der Schwangerschaft nicht angewendet werden [6].

Zu Patientenpräferenzen liegen laut pU keine Daten vor, sodass keine Angaben gemacht werden können.

Der pU geht davon aus, dass eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Atezolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Atezolizumab 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.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab + Bevacizumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Atezolizumab + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

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

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Atezolizumab + Bevacizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben	1712–4390	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.  Die verwendeten Anteilswerte zur Aufteilung der Patientengruppe in Fragestellung 1 und 2 liegen in einer plausiblen Größenordnung.  Zu den für Fragestellung 1 mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifizierten Subgruppen finden sich keine Angaben in Modul 3 A.
	davon Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1)	1299–3332	
	mit viraler Ätiologie des HCC	k. A.	
	mit nicht viraler Ätiologie des HCC	k. A.	
	davon Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)	413–1058	
<p>a. Angabe des pU            BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Atezolizumab + Bevacizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben	149 421,28	0	2470,80	151 892,08	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – insbesondere für die Infusionstherapien – an, die der pU nicht berücksichtigt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Sorafenib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (Fragestellung 1)	58 330,00	0	0	58 330,00	Die Jahrestherapiekosten für Sorafenib sind plausibel und für Lenvatinib trotz der nicht berücksichtigten geringen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.
Lenvatinib		54 527,72	0	0	54 527,72	
BSC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC mit Child-Pugh B, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU. Die angegebenen Arzneimittelkosten beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### ***„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen***

*Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.*

##### ***Dosierung***

*Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

*Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, gefolgt von Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.*

*Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.*

*Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.*

##### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

*Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.*

*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.*

##### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

*Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.*

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.*

### ***Inkompatibilitäten***

*Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

### ***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung***

*Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Tecentriq muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.*

### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

- *Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.*
- *Patientenpass.“*

## 5 Literatur

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

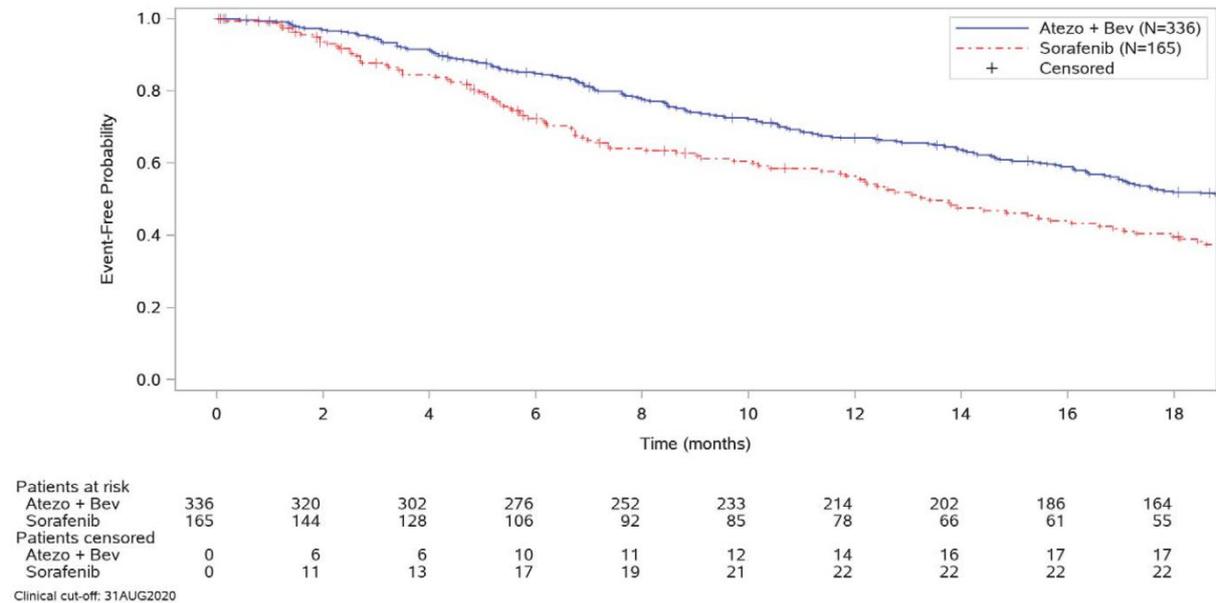
1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (IMbrave150): NCT03434379. Stand: 28.09.2020 [online]. 2020. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434379>.
4. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab Compared with Sorafenib in Patients with Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: 2017-003691-31 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003691-31/DE>.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382(20): 1894-1905. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
6. Roche. Tecentriq 1.200 mg [online]. 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Kirstein MM, Schweitzer N, Winter T et al. Patterns and challenges of treatment sequencing in patients with hepatocellular carcinoma: Experience from a German referral center. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32(10): 1730-1738. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.13761>.
9. Weinmann A, Koch S, Niederle IM 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 2014; 48(3): 279-289. <https://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a8a793>.
10. Tumorregister München. ICD-10 C22.0: Leberzellkarzinom - Inzidenz und Mortalität. Stand: 09.01.2020 [online]. 2020. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC220\\_G-ICD-10-C22.0-Leberzellkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC220_G-ICD-10-C22.0-Leberzellkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf).
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. Stand: 06.2019 [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
14. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014 Zusatzauswertungen: Leberkrebs C22 – Verteilung nach histologischem Typ. Stand: 06.12.2017 [online]. 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken\\_Online/kid\\_2017\\_c22\\_histologie.png](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken_Online/kid_2017_c22_histologie.png).
15. Ganslmayer M, Hagel A, Dauth W 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* 2014; 144: w13900. <https://dx.doi.org/10.4414/smw.2014.13900>.
16. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10127): 1301-1314. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182-236. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
18. Galle PR, Tovoli F, Foerster F et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol* 2017; 67(1): 173-183. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.007>.
19. Geschwind JF, Kudo M, Marrero JA et al. TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON. *Radiology* 2016; 279(2): 630-640. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150667>.
20. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1140-1147. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.020>.
21. Gory I, Fink M, Bell S et al. Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(5): 567-576. <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.953572>.

22. Hocquelet A, Balageas P, Laurent C et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(7): 749-757.  
<https://dx.doi.org/10.3109/02656736.2015.1068382>.
23. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(9): 1153-1161.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.023>.
24. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2012; 55(5): 1432-1442.  
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.24812>.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 14.04.2020 [unveröffentlicht]. 2020.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2019. Stand: 23.06.2020 [online]. 2020. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom) vom 22.03.2019 [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3715/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib-nAWG\\_D-379\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3715/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379_BAnz.pdf).
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-57 [online]. 2019 [Zugriff: 04.01.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-57\\_Lenvatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-57_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom) vom 22.03.2019 [online]. 2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5644/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib-nAWG\\_D-379\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5644/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379_TrG.pdf).

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-85 [online]. 2019 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-85\\_Cabozantinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-85_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
31. Eisai. Lenvatinib (Lenvima): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/395/#dossier>.
32. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: 05.2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>.
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
34. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
35. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Aybintio® [online]. 2020 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
36. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.

**Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der globalen Kohorte der Studie IMbrave150**



Es besteht eine Unklarheit hinsichtlich der vom pU gewählten Abbildungsbeschriftung „Endpoint: Time to First Relapse, Overall Survival“ im Anhang von Modul 4 A des Dossiers

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

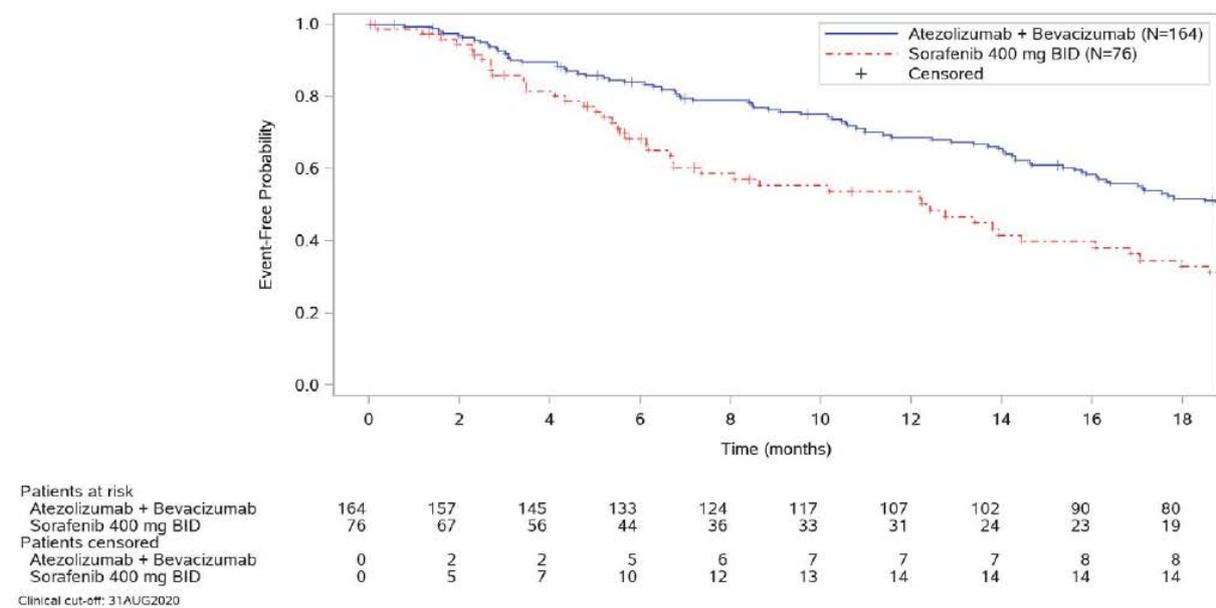
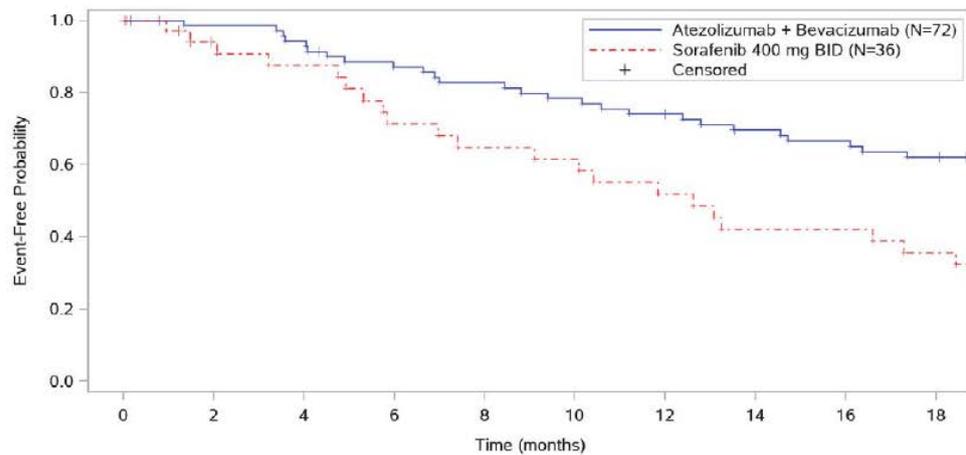


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Ätiologie des HCC – Hepatitis B, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

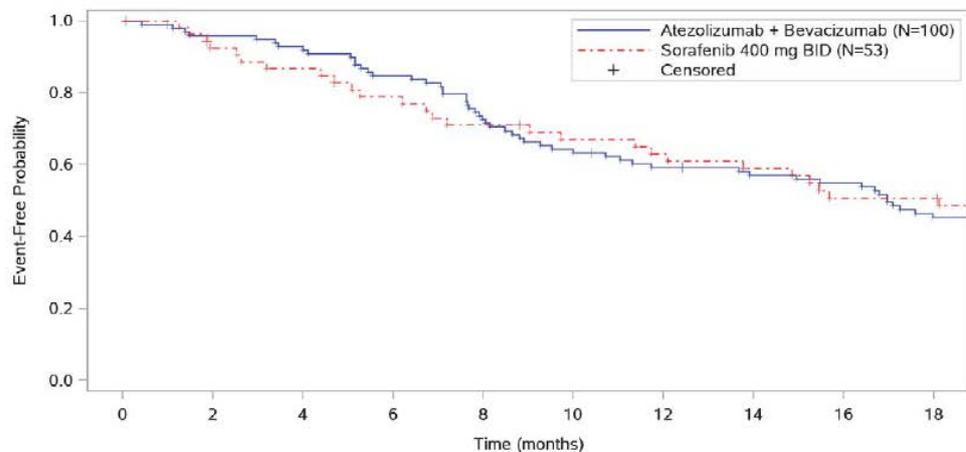


Patients at risk										
Atezolizumab + Bevacizumab	72	69	66	60	57	54	50	46	44	41
Sorafenib 400 mg BID	36	29	27	22	20	19	16	13	13	11
Patients censored										
Atezolizumab + Bevacizumab	0	2	2	3	3	3	4	5	5	5
Sorafenib 400 mg BID	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Clinical cut-off: 31AUG2020

Program: root/clinical\_studies/RO5541267/CDT30091/YO40245/data\_analysis/ACE\_OSUpdate/prod/program/eff\_g\_tte\_km\_sg.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO5541267/CDT30091/YO40245/data\_analysis/ACE\_OSUpdate/prod/output/eff\_g\_tte\_km\_sg\_YO40245\_IT\_OS\_effSG3.pdf  
 05NOV2020 10:42

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Ätiologie des HCC – Hepatitis C, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezolizumab + Bevacizumab	100	94	91	83	71	62	57	54	52	43
Sorafenib 400 mg BID	53	48	45	40	36	33	31	29	25	25
Patients censored										
Atezolizumab + Bevacizumab	0	2	2	2	2	2	3	4	4	4
Sorafenib 400 mg BID	0	1	1	2	2	3	3	3	3	3

Clinical cut-off: 31AUG2020

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe Ätiologie des HCC – nicht viral, Datenschnitt 31.08.2020 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

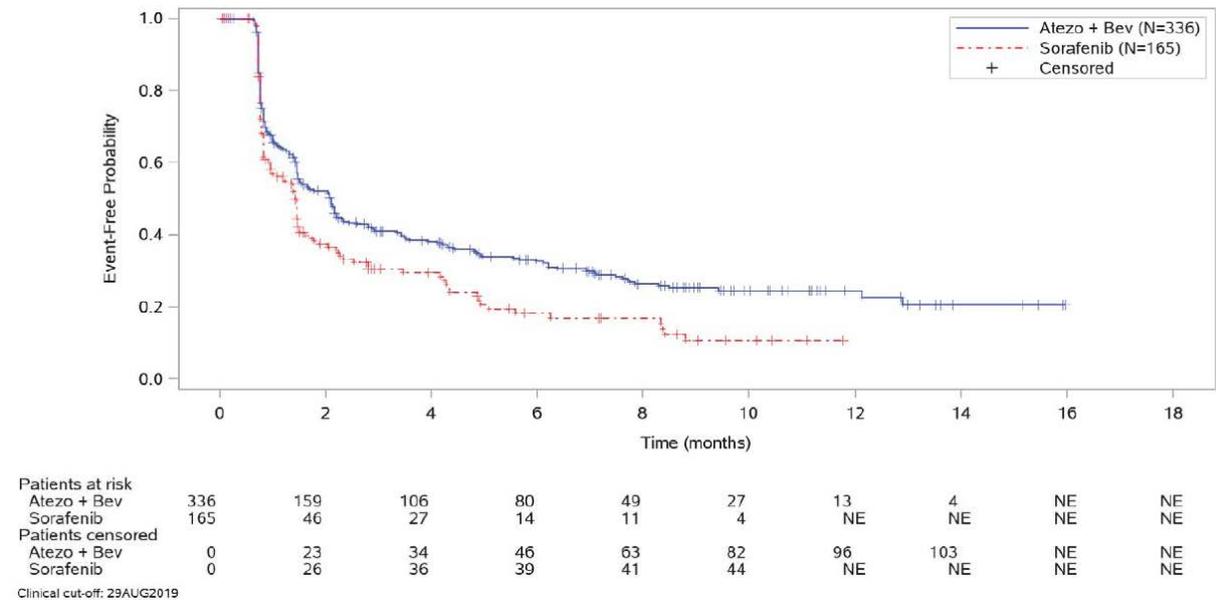


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

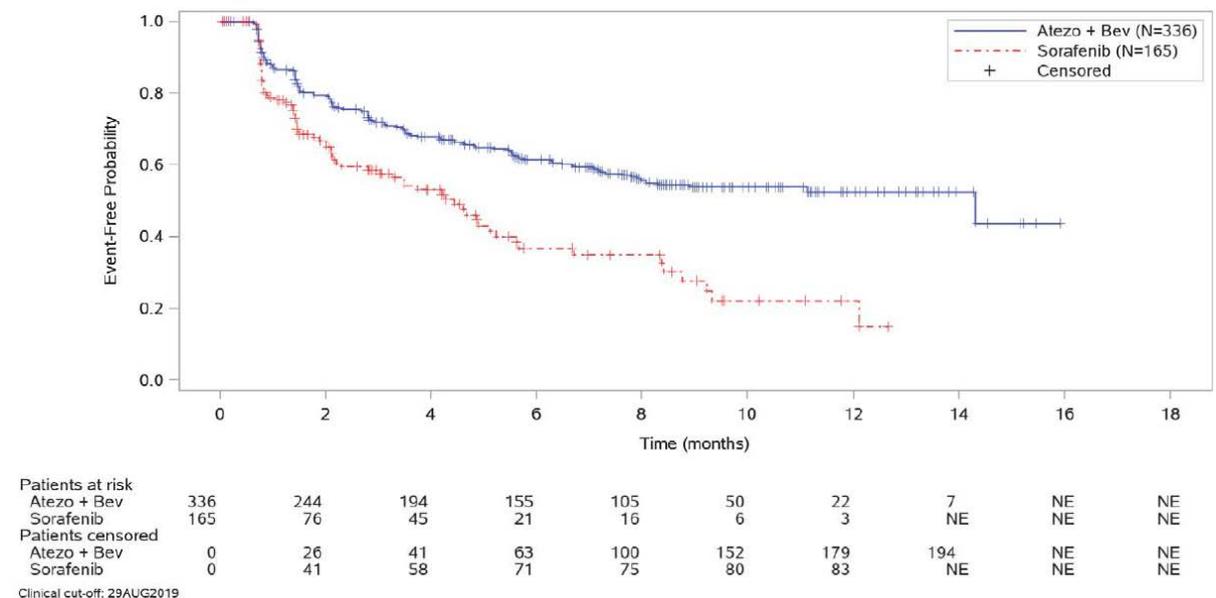


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

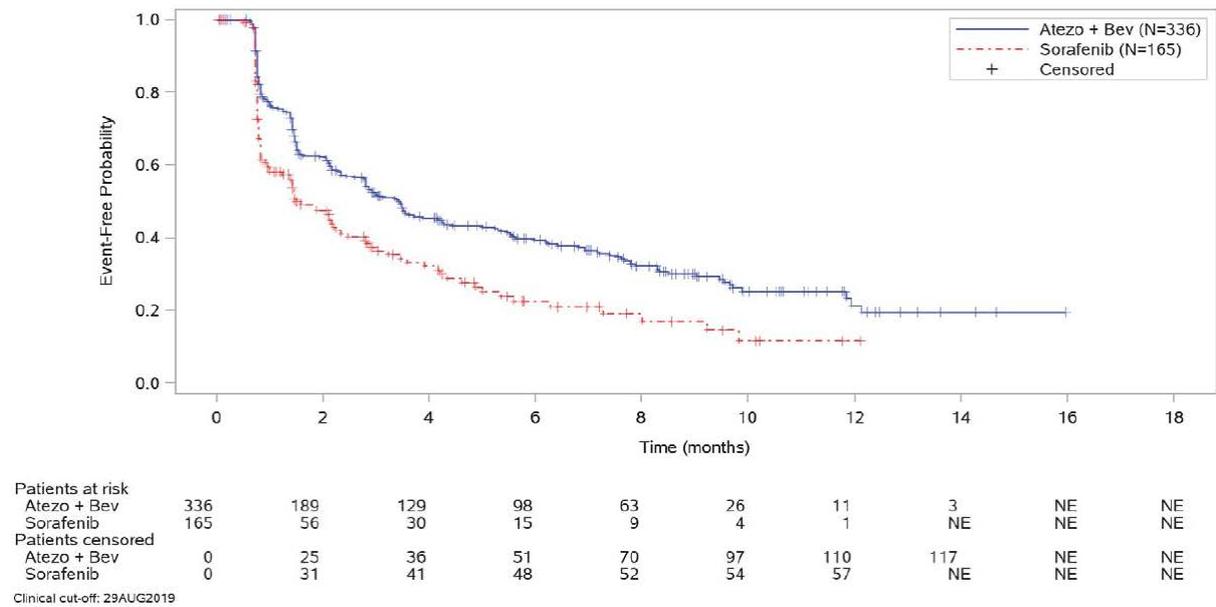


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

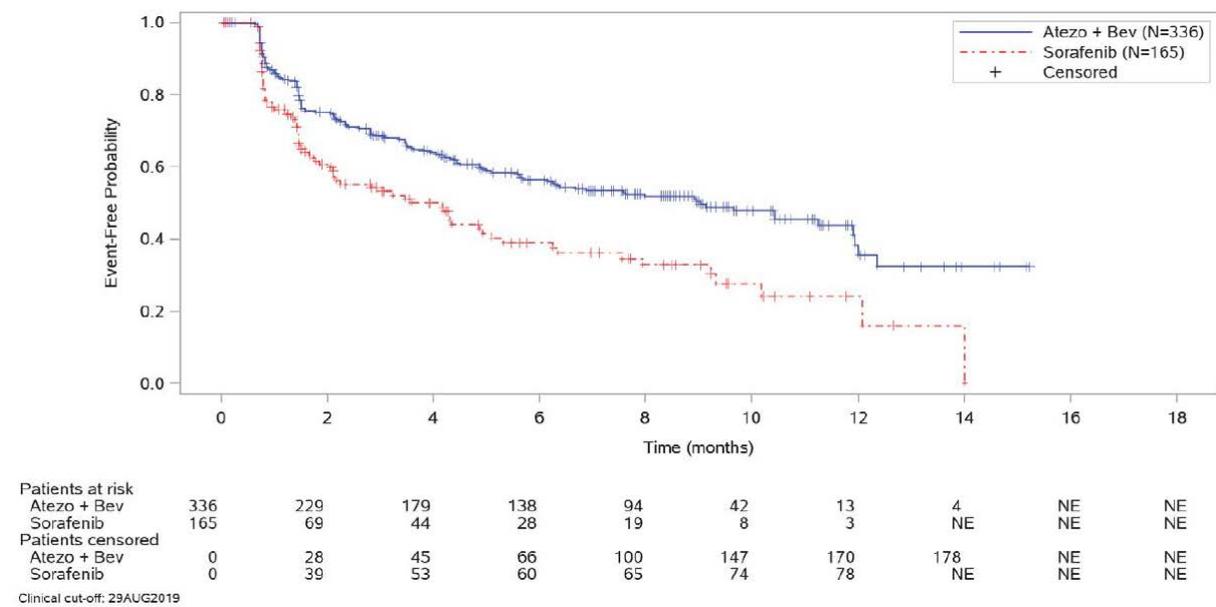
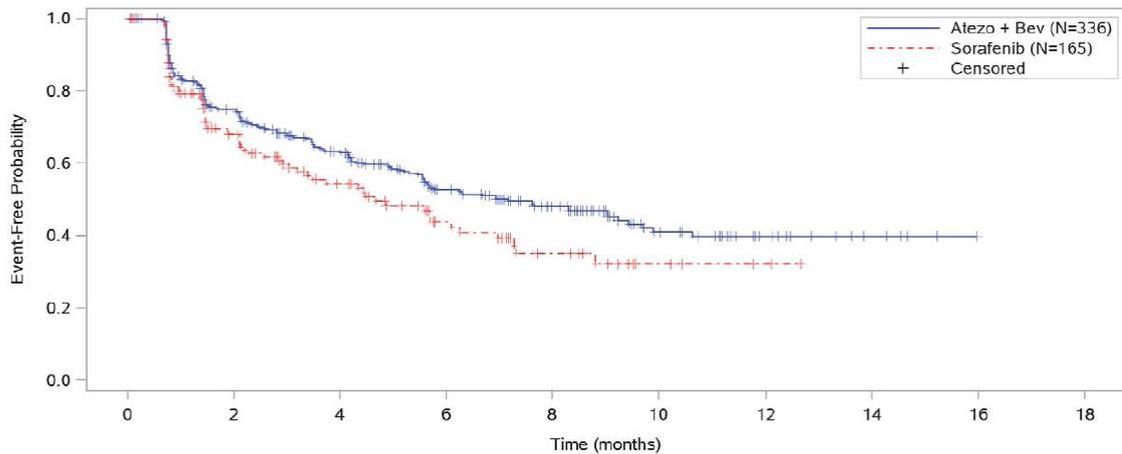


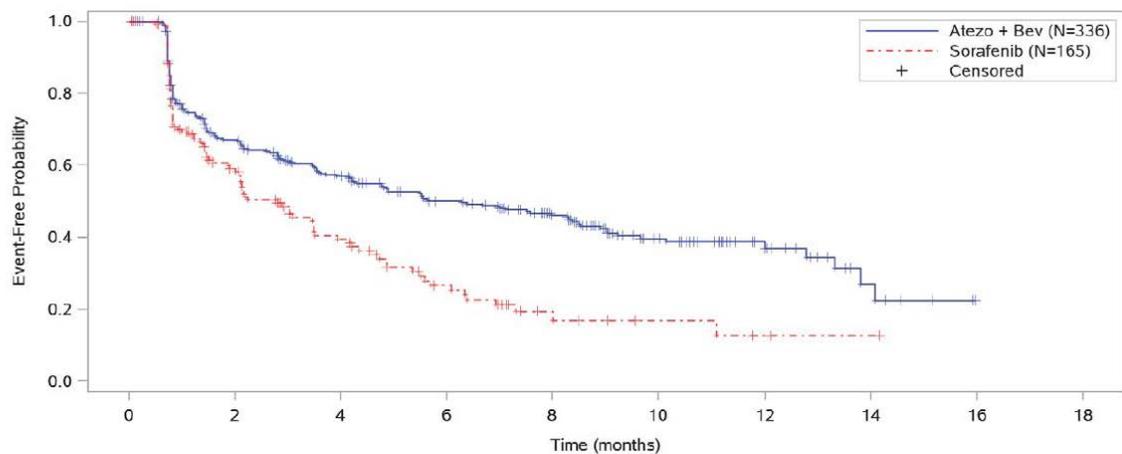
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	336	228	176	125	84	34	14	5	NE	NE
Sorafenib	165	79	48	28	16	5	2	NE	NE	NE
Patients censored										
Atezo + Bev	0	27	45	69	100	142	161	170	NE	NE
Sorafenib	0	39	56	68	75	85	88	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 29AUG2019

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	336	206	164	131	94	43	19	6	NE	NE
Sorafenib	165	70	39	20	8	4	2	1	NE	NE
Patients censored										
Atezo + Bev	0	24	36	50	78	118	140	150	NE	NE
Sorafenib	0	34	44	52	59	62	63	64	NE	NE

Clinical cut-off: 29AUG2019

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

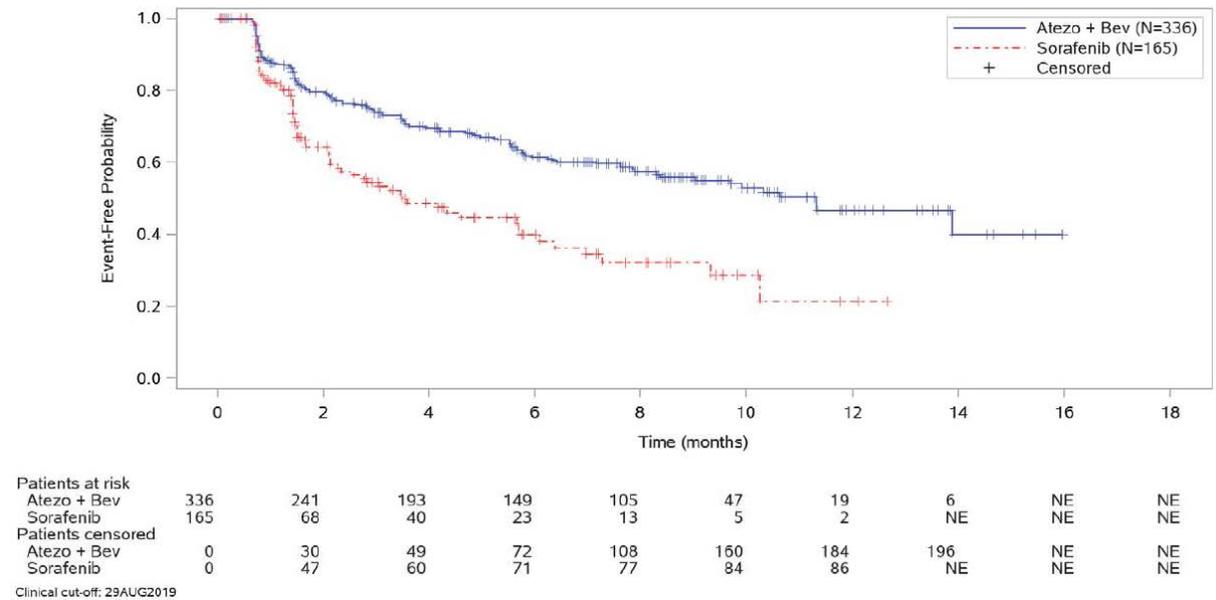


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

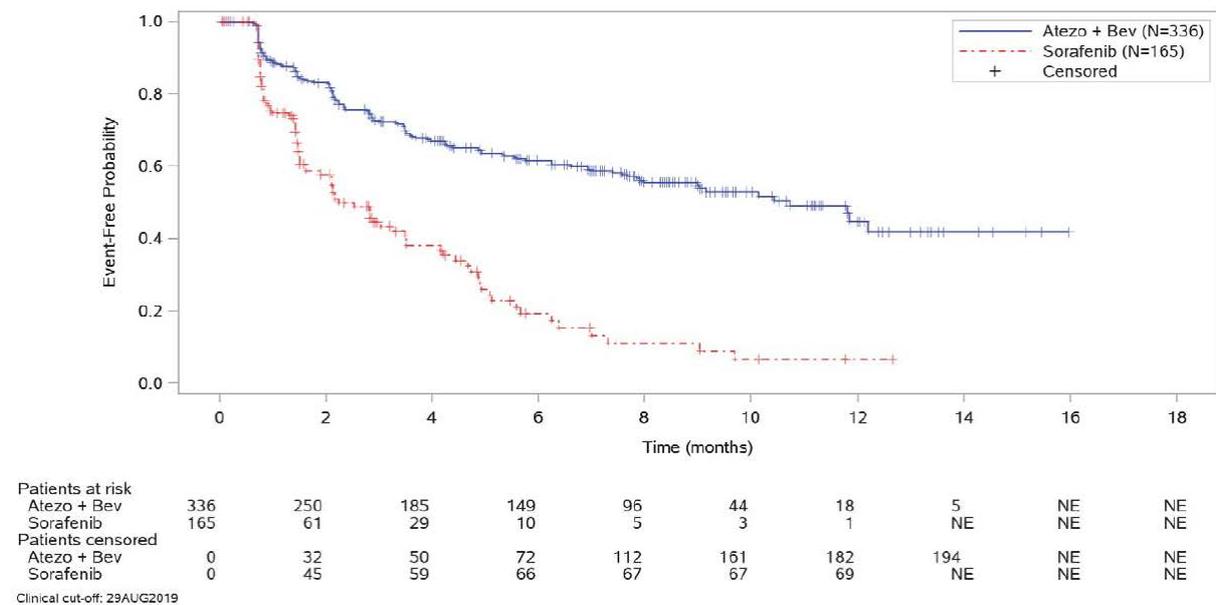
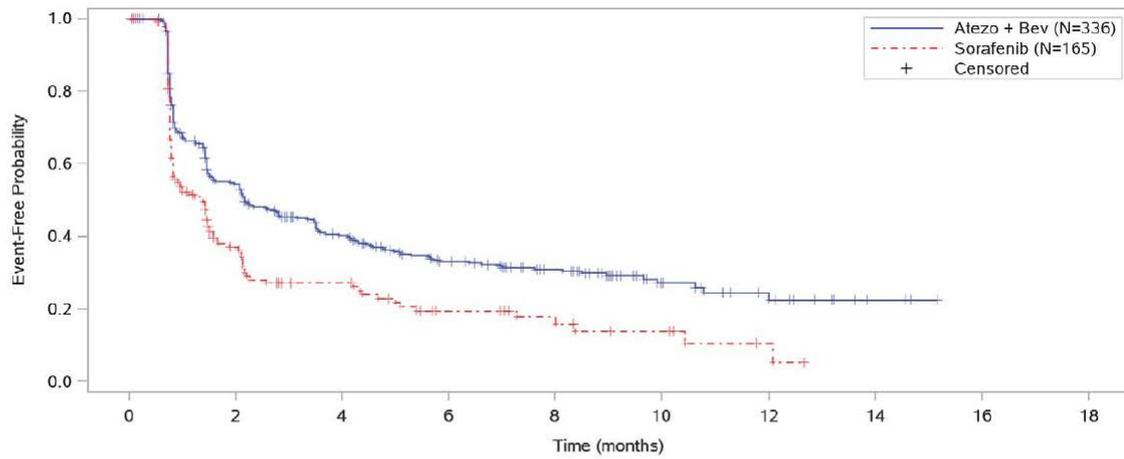


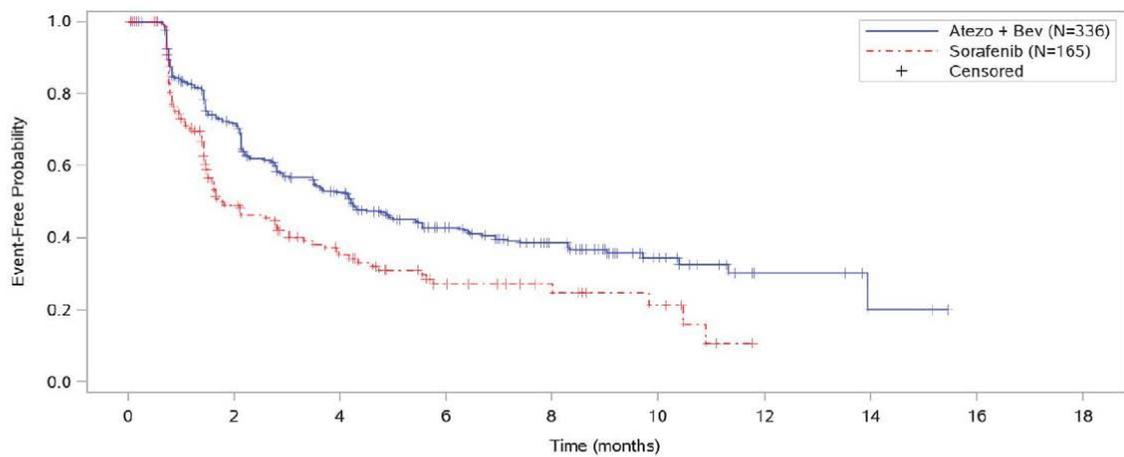
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	336	169	112	81	58	23	11	3	NE	NE
Sorafenib	165	43	26	14	10	6	2	NE	NE	NE
Patients censored										
Atezo + Bev	0	20	35	47	65	95	104	112	NE	NE
Sorafenib	0	29	35	40	43	45	48	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 29AUG2019

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	336	212	143	97	62	22	6	2	NE	NE
Sorafenib	165	59	35	19	12	6	NE	NE	NE	NE
Patients censored										
Atezo + Bev	0	34	48	69	95	130	144	147	NE	NE
Sorafenib	0	33	42	51	58	62	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 29AUG2019

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ikterus (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

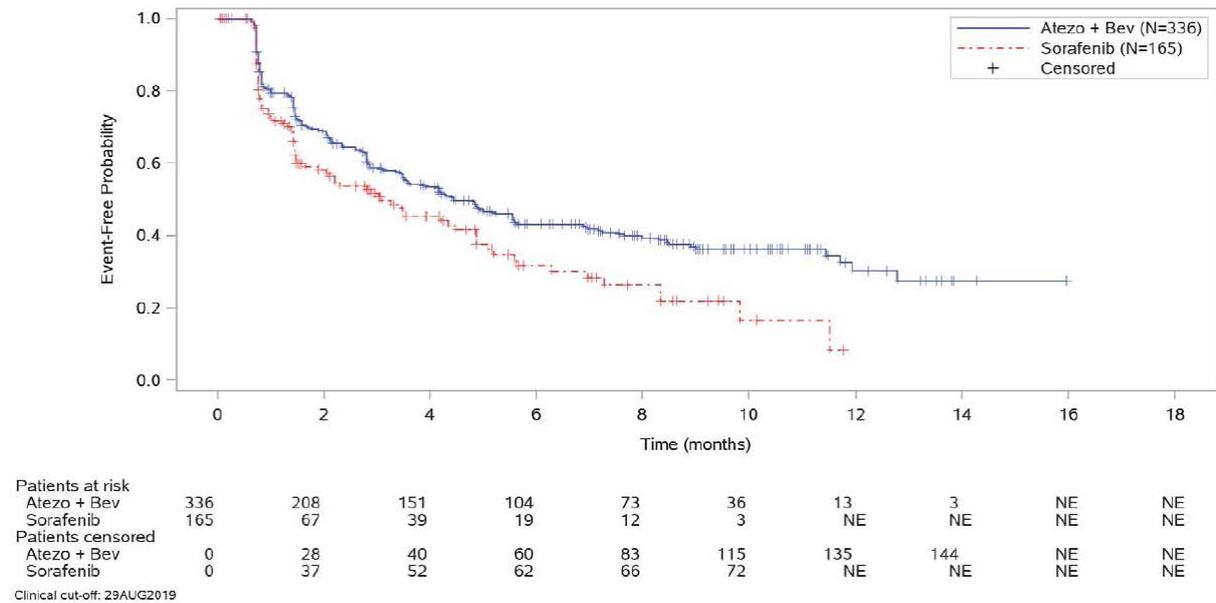


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

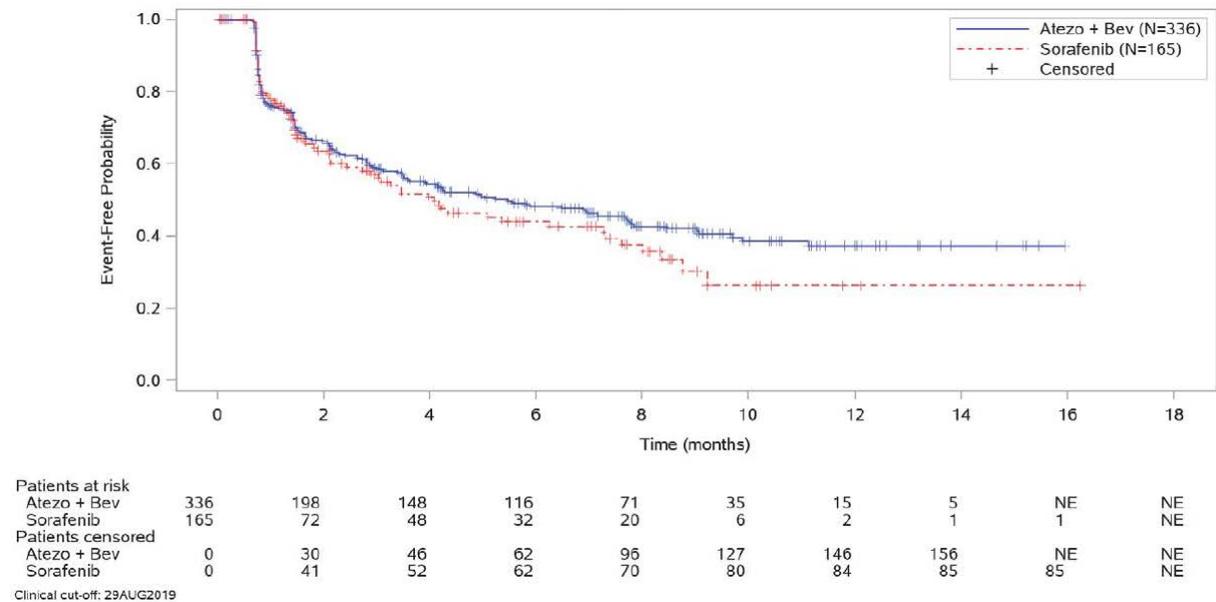
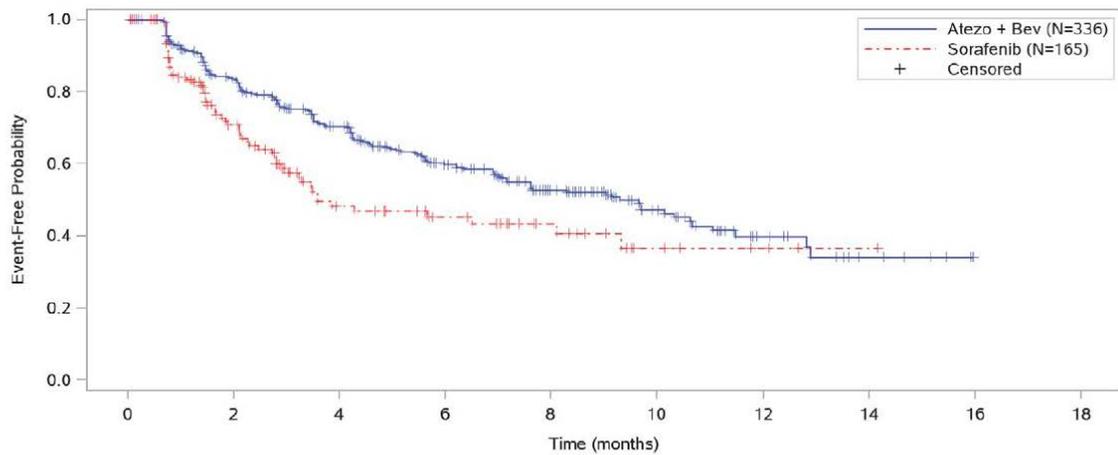


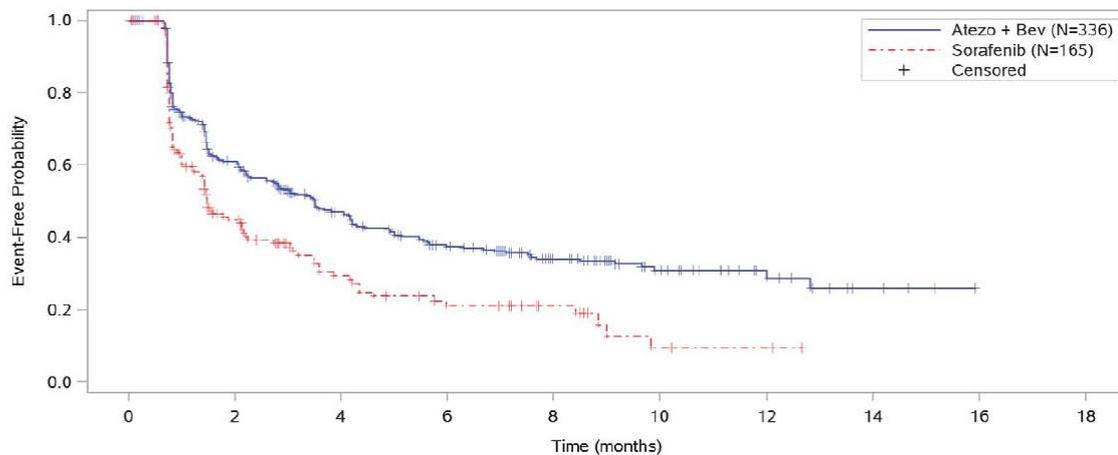
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fieber (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	336	256	199	147	103	46	17	7	NE	NE
Sorafenib	165	75	35	26	16	6	3	1	NE	NE
Patients censored										
Atezo + Bev	0	27	45	69	97	147	170	178	NE	NE
Sorafenib	0	50	70	77	86	94	97	99	NE	NE

Clinical cut-off: 29AUG2019

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt abdominale Schwellung (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	336	183	126	90	59	31	13	4	NE	NE
Sorafenib	165	52	26	16	10	3	2	NE	NE	NE
Patients censored										
Atezo + Bev	0	28	45	56	80	104	121	129	NE	NE
Sorafenib	0	32	43	46	52	55	56	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 29AUG2019

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

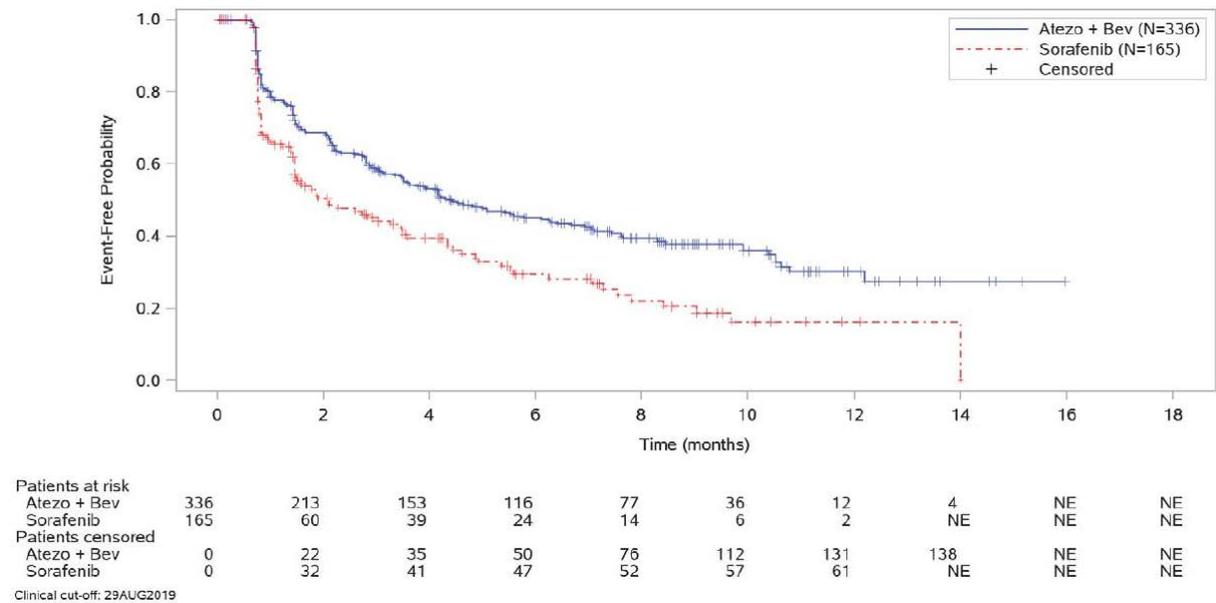


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

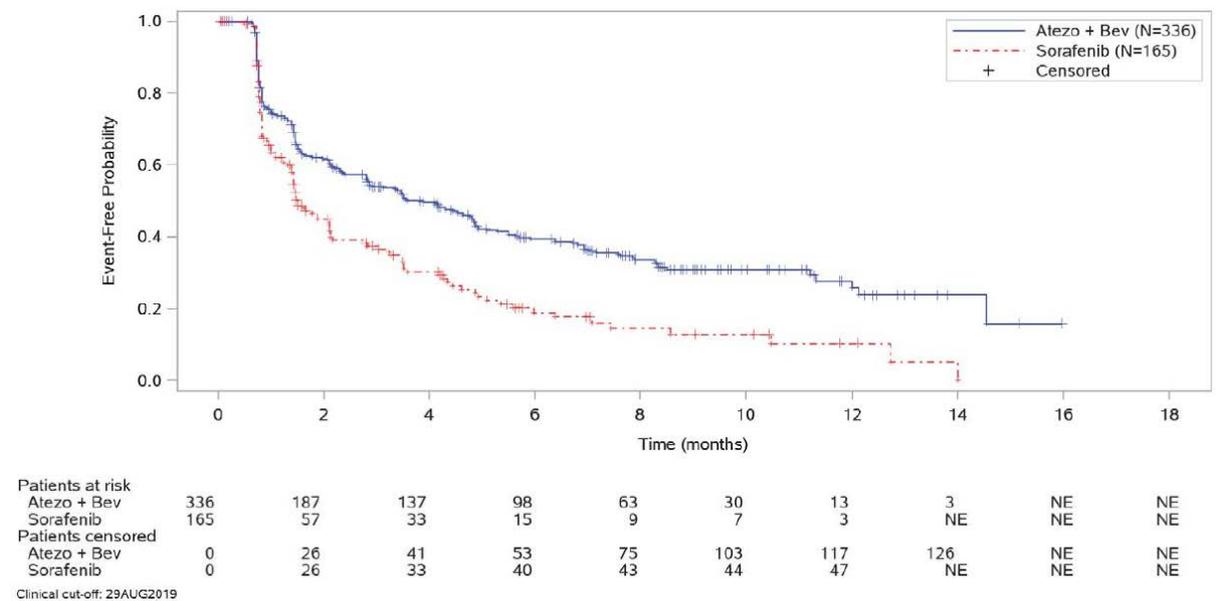


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

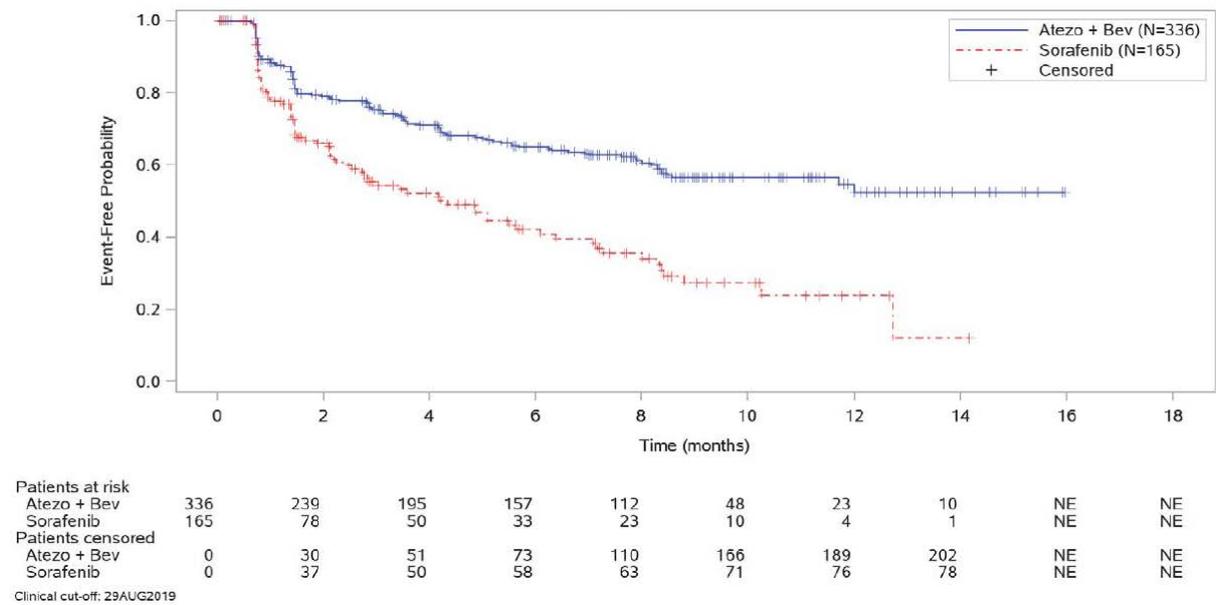


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

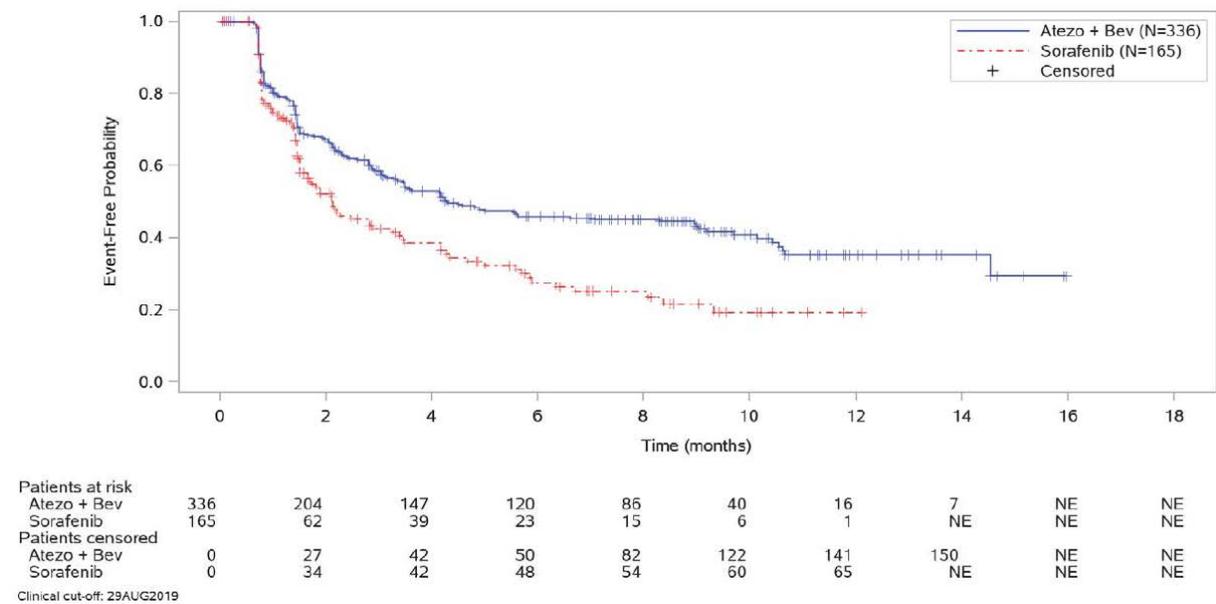


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

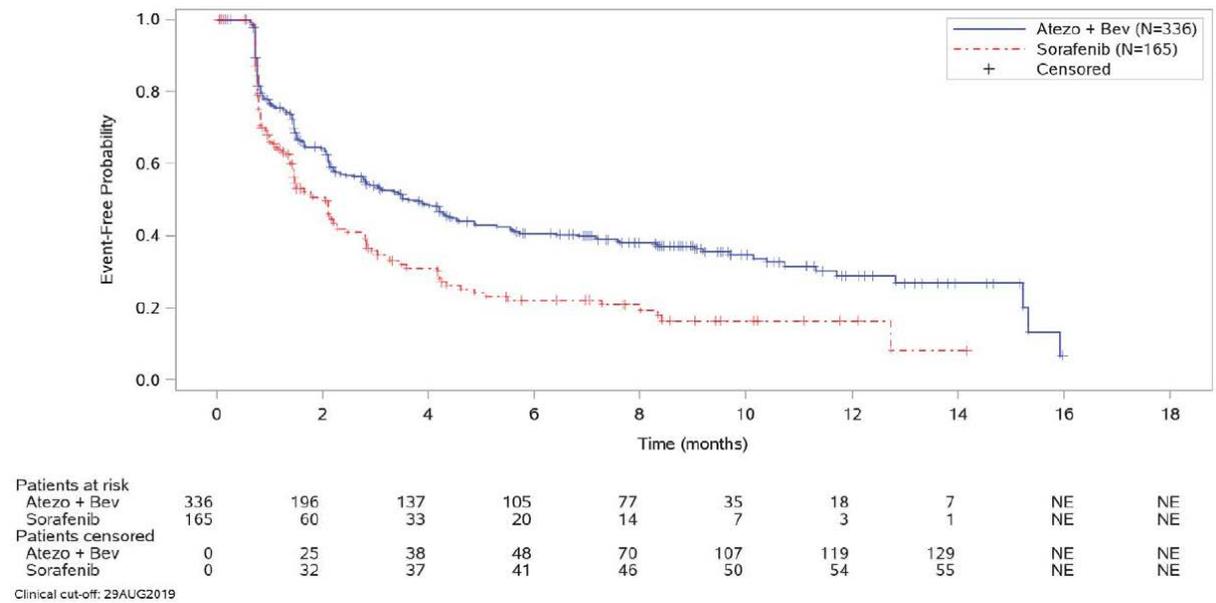


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

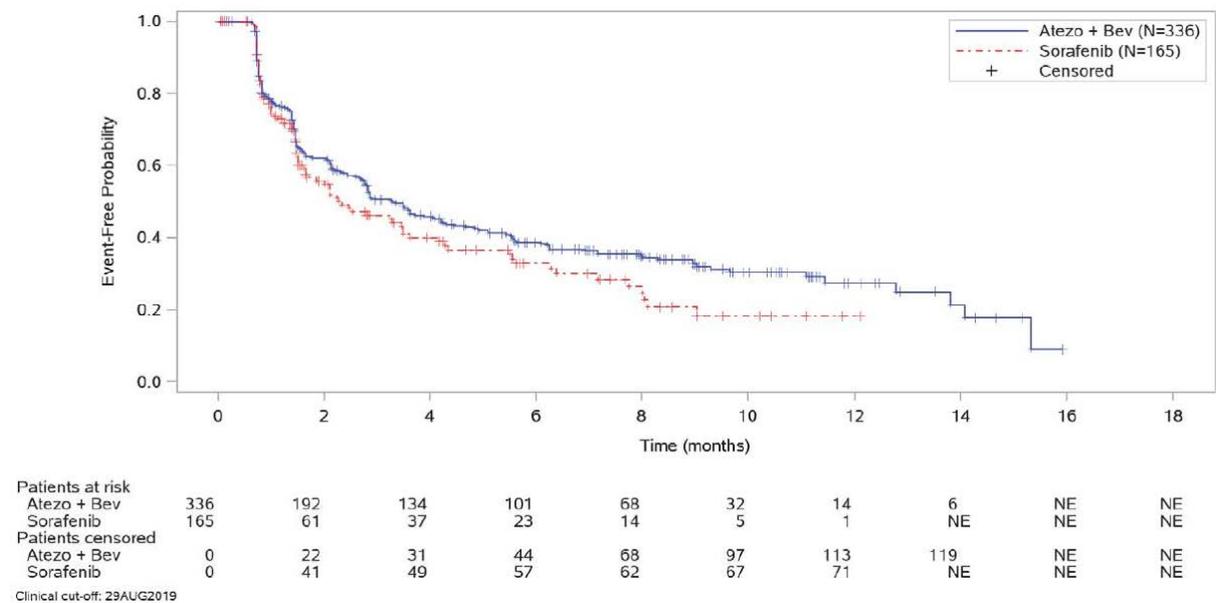


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

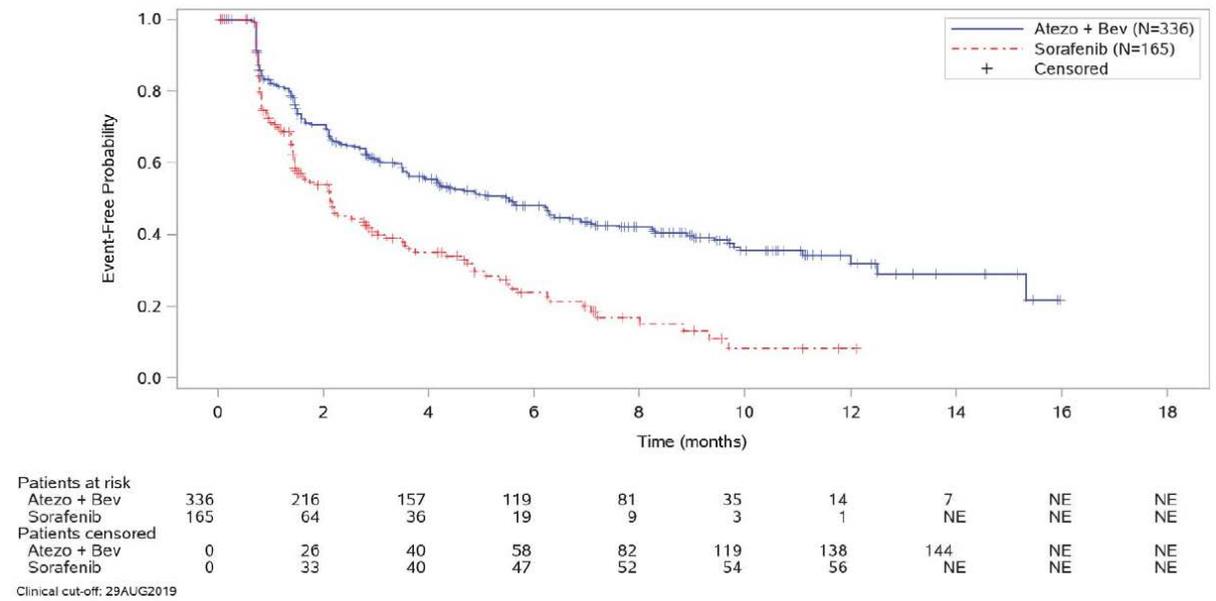


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ernährung (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

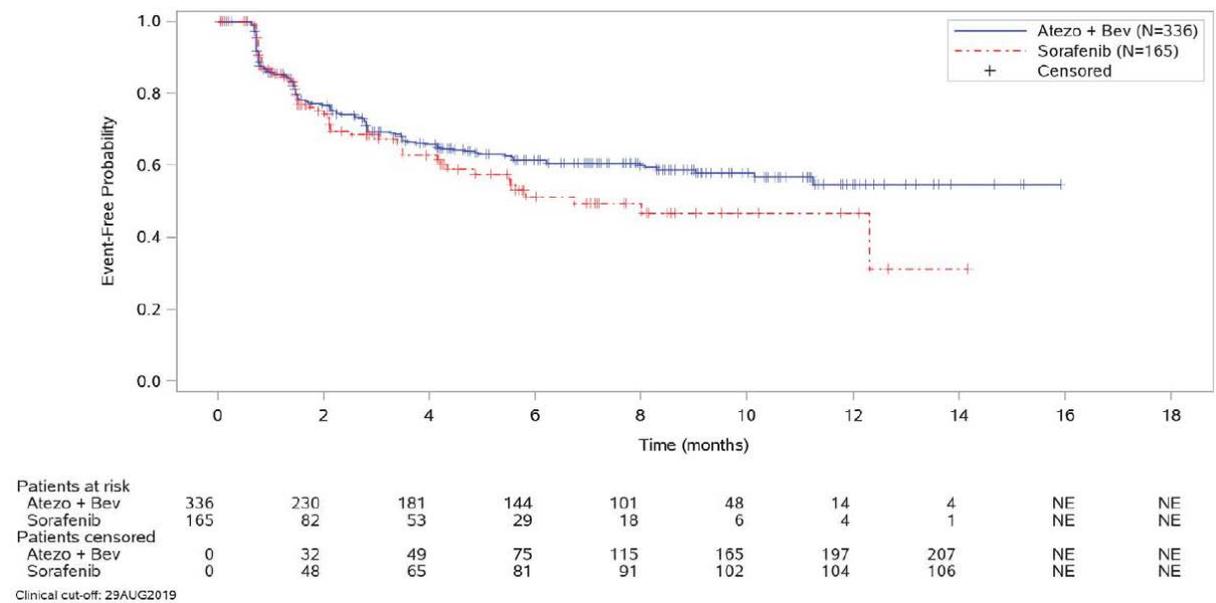


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sexualeben (EORTC QLQ-HCC18), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

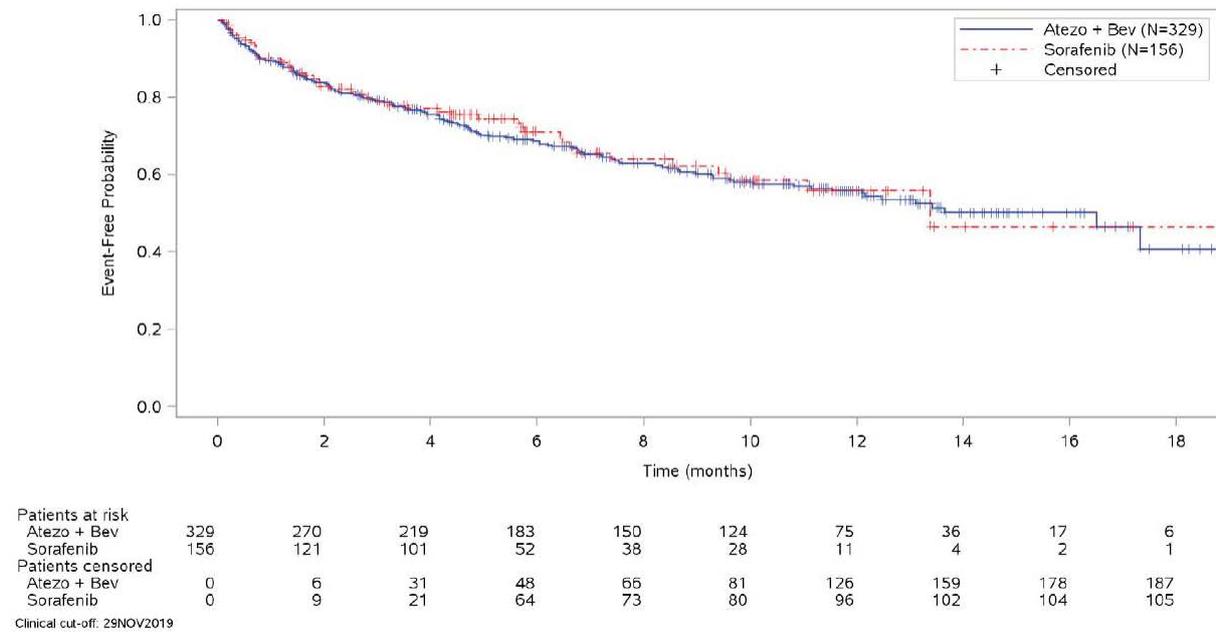


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

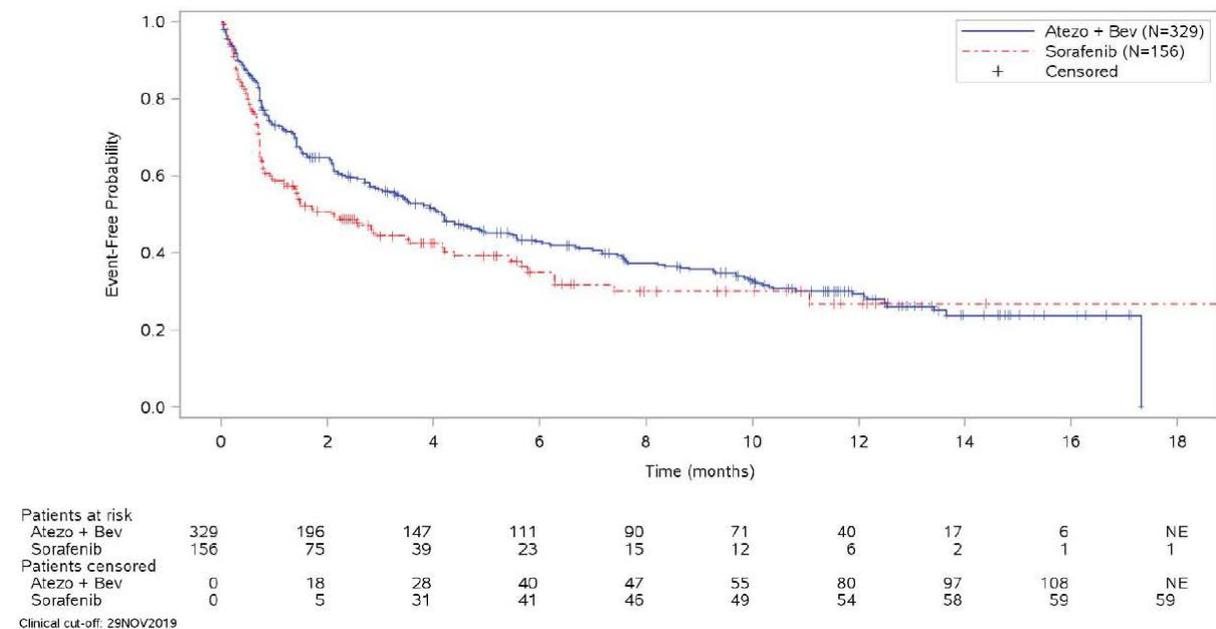
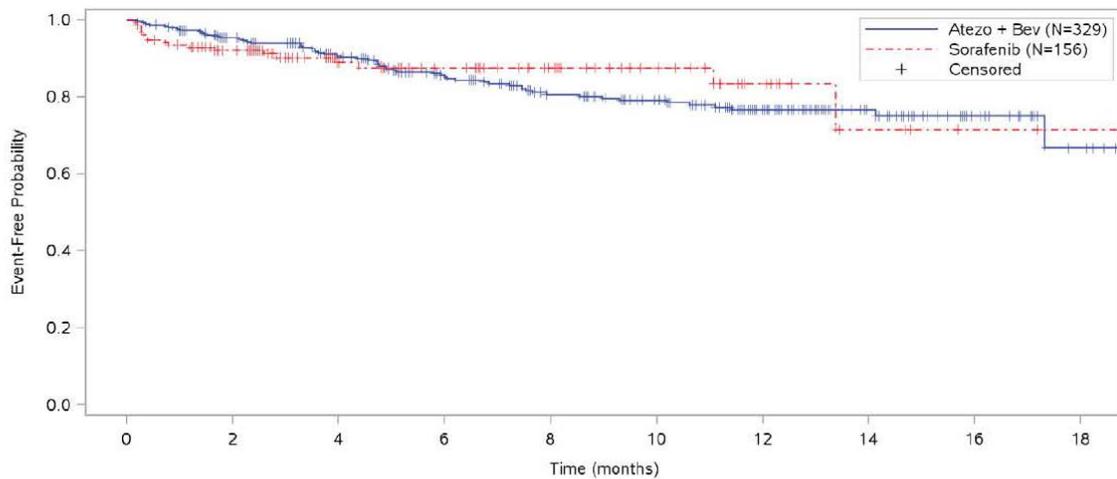


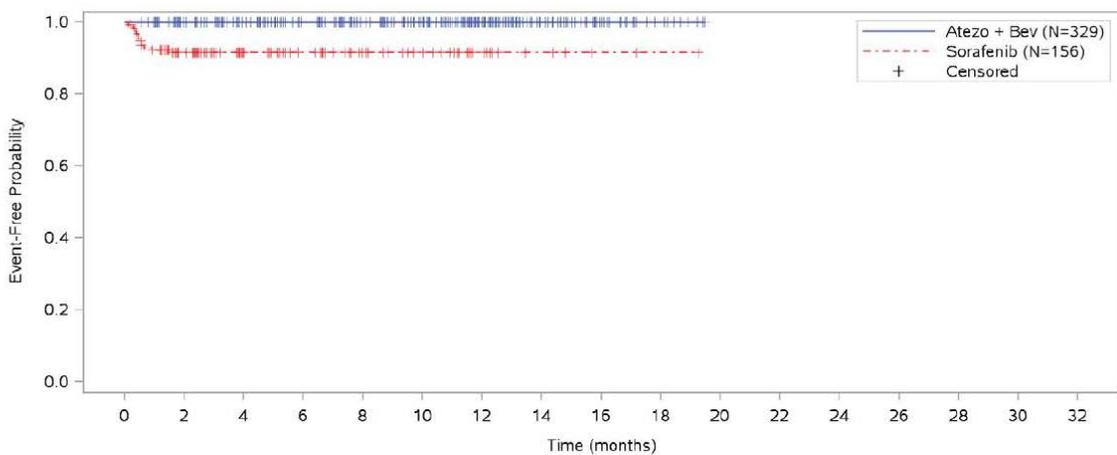
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk										
Atezo + Bev	329	279	246	199	164	144	92	47	19	7
Sorafenib	156	126	67	52	37	25	12	5	2	1
Patients censored										
Atezo + Bev	0	35	55	89	113	130	178	223	250	261
Sorafenib	0	18	74	88	103	115	127	133	136	137

Clinical cut-off: 29NOV2019

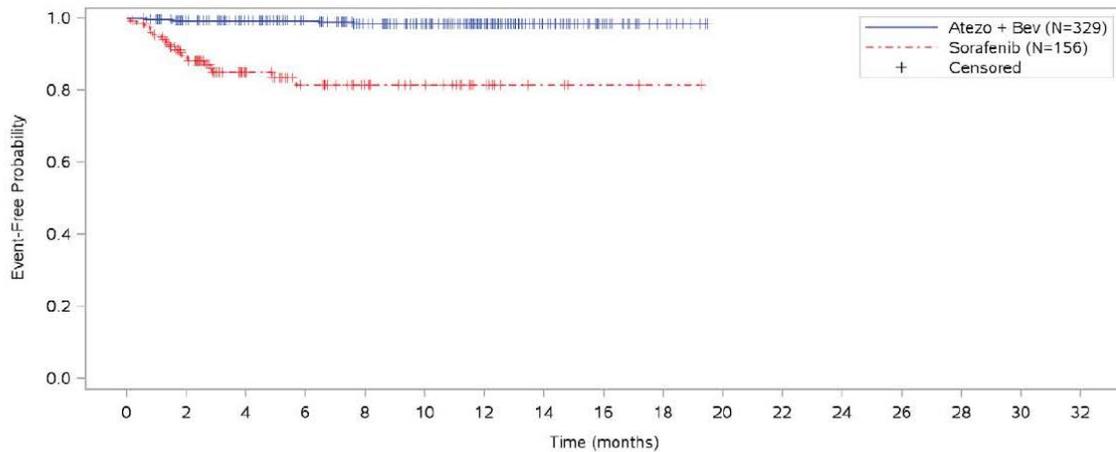
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk																			
Atezo + Bev	329	287	257	218	184	158	100	52	23	8	NE								
Sorafenib	156	115	64	49	34	24	11	5	2	1	NE								
Patients censored																			
Atezo + Bev	0	42	72	111	145	171	229	277	307	321	NE								
Sorafenib	0	28	79	94	109	119	132	138	141	142	NE								

Clinical cut-off: 29NOV2019

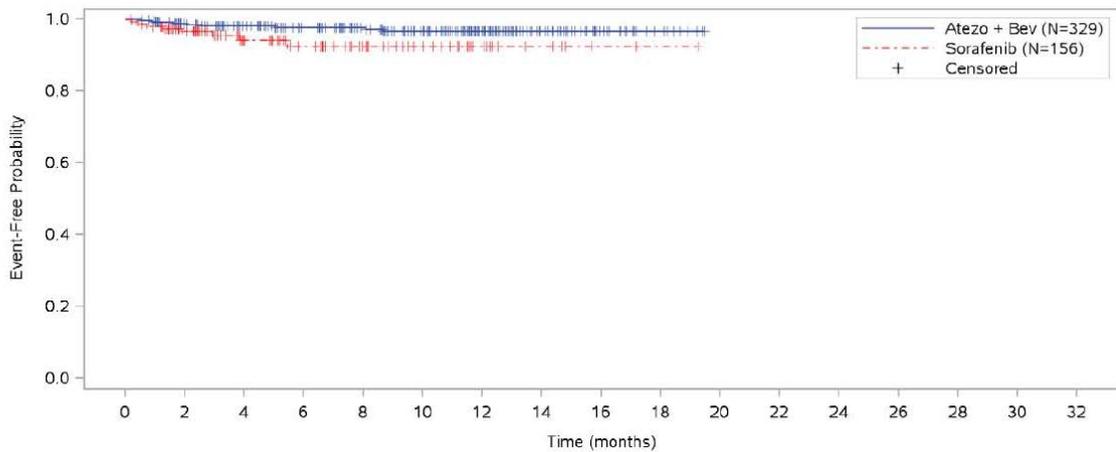
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT Palmar-plantares Erythroästhesiesyndrom, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk																	
Atezo + Bev	329	285	255	216	182	156	99	52	23	8	NE						
Sorafenib	156	115	56	40	27	20	10	4	2	1	NE						
Patients censored																	
Atezo + Bev	0	42	72	111	143	169	226	273	303	317	NE						
Sorafenib	0	26	80	94	107	114	124	130	132	133	NE						

Clinical cut-off: 29NOV2019

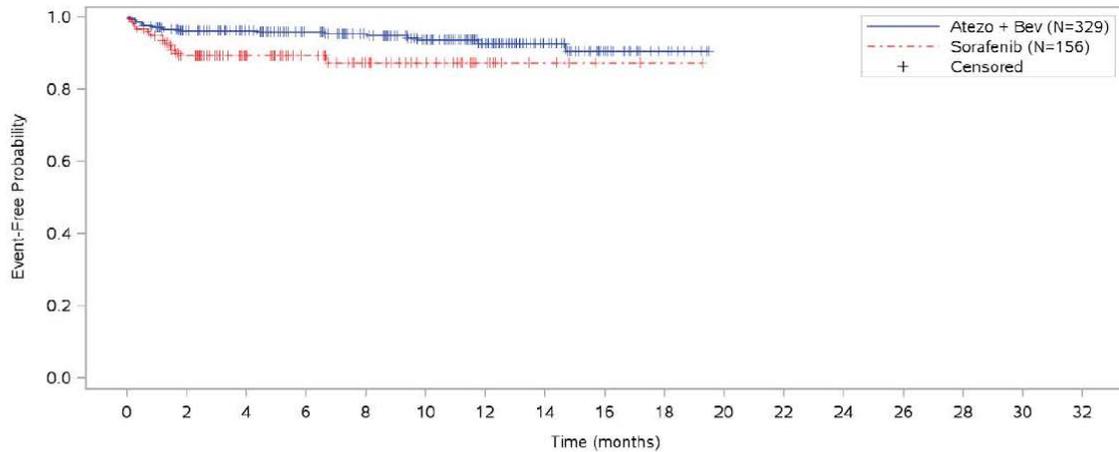
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk																	
Atezo + Bev	329	284	253	214	180	153	96	51	22	8	NE						
Sorafenib	156	123	65	49	34	23	12	6	2	1	NE						
Patients censored																	
Atezo + Bev	0	41	70	108	142	167	224	269	298	312	NE						
Sorafenib	0	28	84	99	114	125	136	142	146	147	NE						

Clinical cut-off: 29NOV2019

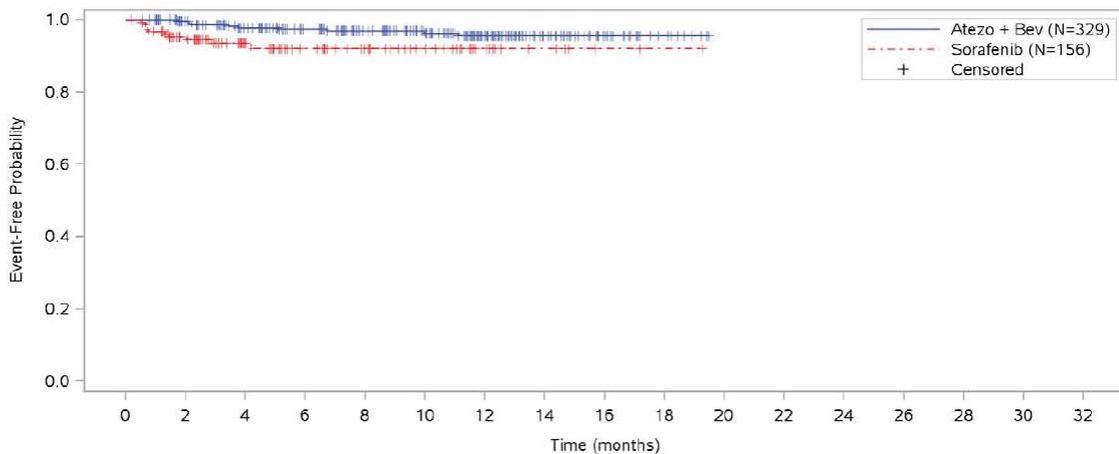
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk																	
Atezo + Bev	330	277	248	211	180	151	94	49	22	8	NE						
Sorafenib	158	119	67	51	36	24	11	5	2	1	NE						
Patients censored																	
Atezo + Bev	0	41	70	106	136	162	218	263	290	303	NE						
Sorafenib	0	23	75	91	105	117	130	136	139	140	NE						

Clinical cut-off: 29NOV2019

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk																	
Atezo + Bev	329	286	252	214	180	154	97	50	23	8	NE						
Sorafenib	156	125	67	50	37	25	12	6	2	1	NE						
Patients censored																	
Atezo + Bev	0	42	71	108	141	166	222	269	297	311	NE						
Sorafenib	0	24	80	96	109	121	134	140	144	145	NE						

Clinical cut-off: 29NOV2019

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Bilirubin im Blut erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

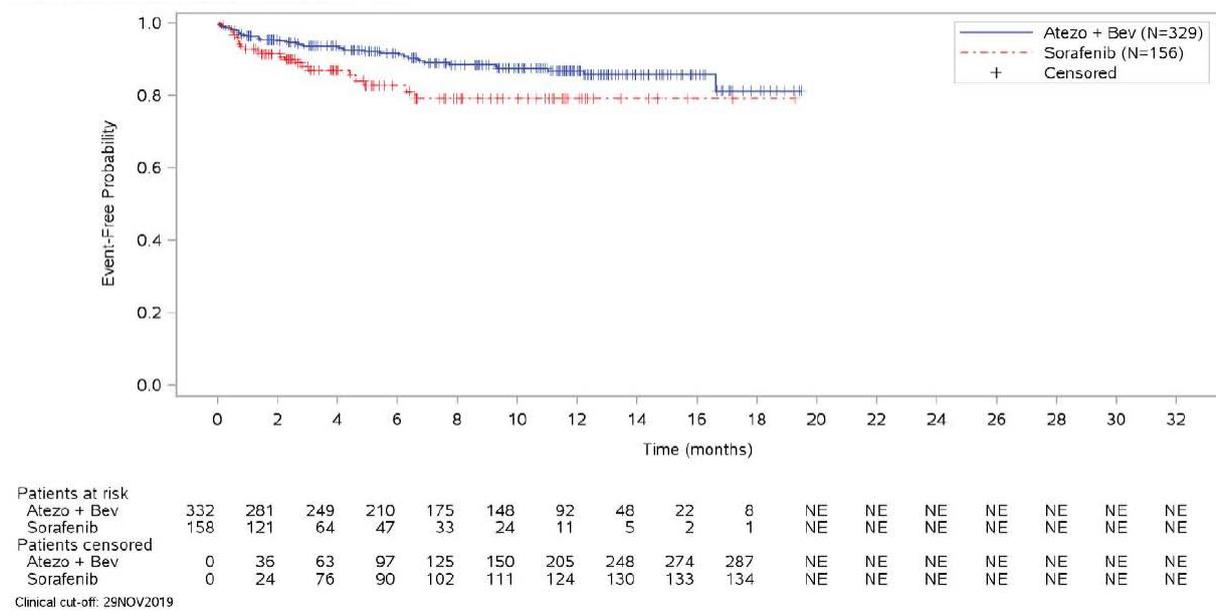


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

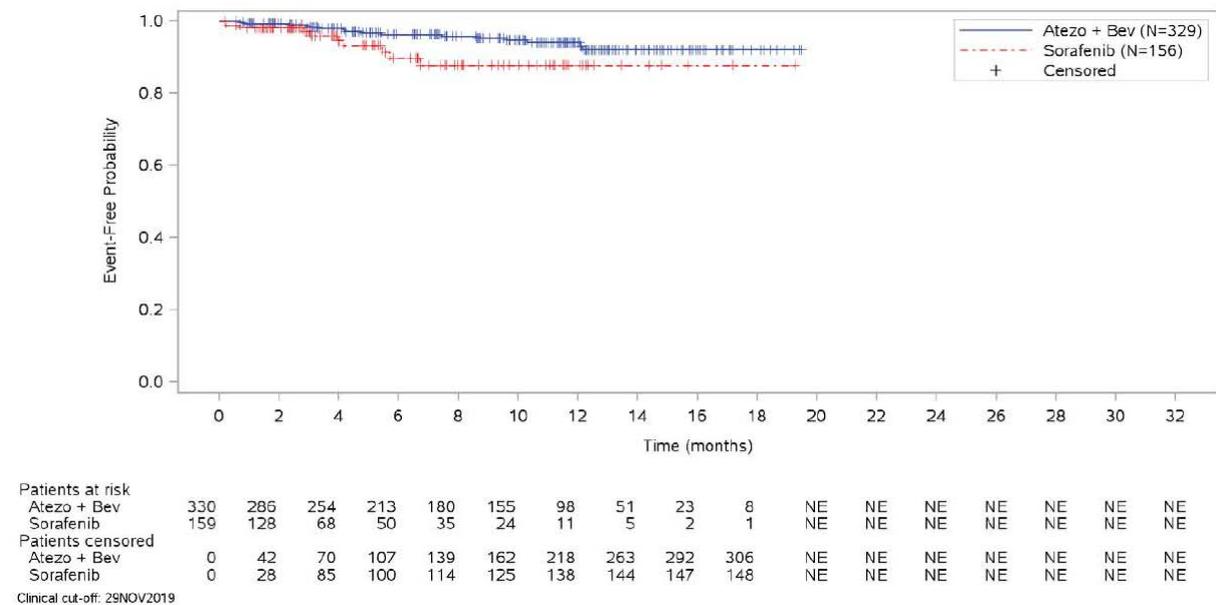
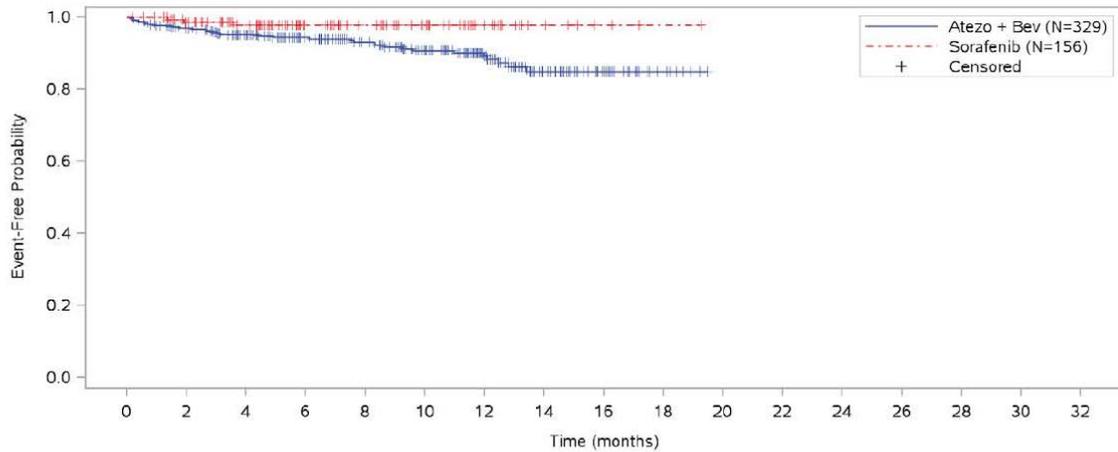


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)



Patients at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Atezo + Bev	335	315	275	241	205	169	103	52	25	7	NE							
Sorafenib	156	135	113	63	48	36	17	7	3	1	NE							
Patients censored																		
Atezo + Bev	0	10	44	76	109	140	204	251	279	296	NE							
Sorafenib	0	19	40	90	105	117	136	146	150	152	NE							

Clinical cut-off: 29NOV2019

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Datenschnitt 29.11.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

## **Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse die im Interventionsarm bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung der Ereignisse (SOCs / PTs), die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 2$  Patientinnen und Patienten zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
<b>IMbrave150</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	361 (98,1)	171 (98,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (24,5)	32 (18,4)
Anaemie	36 (9,8)	16 (9,2)
Leukopenie	23 (6,3)	4 (2,3)
Neutropenie	18 (4,9)	4 (2,3)
Thrombozytopenie	35 (9,5)	12 (6,9)
Herzerkrankungen	17 (4,6)	6 (3,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (2,7)	1 (0,6)
Endokrine Erkrankungen	53 (14,4)	5 (2,9)
Hyperthyroidismus	20 (5,4)	0 (0)
Hypothyreose	37 (10,1)	3 (1,7)
Augenerkrankungen	14 (3,8)	3 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	224 (60,9)	128 (73,6)
Bauch aufgetrieben	25 (6,8)	5 (2,9)
Abdominalschmerz	44 (12,0)	29 (16,7)
Schmerzen Oberbauch	18 (4,9)	8 (4,6)
Aszites	28 (7,6)	9 (5,2)
Kolitis	10 (2,7)	1 (0,6)
Obstipation	51 (13,9)	24 (13,8)
Diarrhoe	67 (18,2)	83 (47,7)
Dyspepsie	10 (2,7)	4 (2,3)
Zahnfleischbluten	11 (3,0)	1 (0,6)
Uebelkeit	49 (13,3)	25 (14,4)
Stomatitis	19 (5,2)	9 (5,2)
Erbrechen	39 (10,6)	15 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	193 (52,4)	78 (44,8)
Asthenie	28 (7,6)	21 (12,1)
Ermuedung	73 (19,8)	29 (16,7)
Unwohlsein	13 (3,5)	5 (2,9)
Oedem peripher	33 (9,0)	6 (3,4)
Schmerz	11 (3,0)	1 (0,6)
Fieber	70 (19,0)	16 (9,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	45 (12,2)	24 (13,8)
Leberfunktion anomal	13 (3,5)	6 (3,4)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	119 (32,3)	32 (18,4)
Nasopharyngitis	16 (4,3)	4 (2,3)
Pneumonie	11 (3,0)	1 (0,6)
Infektion der oberen Atemwege	25 (6,8)	3 (1,7)
Harnwegsinfektion	15 (4,1)	2 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (14,7)	8 (4,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	37 (10,1)	0 (0)
Untersuchungen	201 (54,6)	81 (46,6)
Alaninaminotransferase erhöht	53 (14,4)	21 (12,1)
Aspartataminotransferase erhöht	79 (21,5)	32 (18,4)
Bilirubin konjugiert erhöht	10 (2,7)	5 (2,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	33 (9,0)	11 (6,3)
Bilirubin im Blut erhöht	57 (15,5)	30 (17,2)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (3,3)	1 (0,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	10 (2,7)	9 (5,2)
Thyreotropin im Blut erhöht	12 (3,3)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (3,8)	11 (6,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (3,3)	4 (2,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	15 (4,1)	6 (3,4)
Thrombozytenzahl vermindert	45 (12,2)	20 (11,5)
Gewicht erniedrigt	44 (12,0)	17 (9,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	20 (5,4)	11 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	160 (43,5)	74 (42,5)
Appetit vermindert	66 (17,9)	39 (22,4)
Hyperglykämie	22 (6,0)	4 (2,3)
Hyperkälämie	12 (3,3)	4 (2,3)
Hypalbuminämie	40 (10,9)	13 (7,5)
Hypokälämie	13 (3,5)	14 (8,0)
Hyponatriämie	23 (6,3)	11 (6,3)
Hypophosphatämie	8 (2,2)	12 (6,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	117 (31,8)	38 (21,8)
Arthralgie	37 (10,1)	8 (4,6)
Rückenschmerzen	26 (7,1)	7 (4,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	27 (7,3)	3 (1,7)
Myalgie	18 (4,9)	6 (3,4)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
Erkrankungen des Nervensystems	71 (19,3)	27 (15,5)
Schwindelgefühl	10 (2,7)	1 (0,6)
Kopfschmerzen	29 (7,9)	11 (6,3)
Psychiatrische Erkrankungen	49 (13,3)	15 (8,6)
Schlaflosigkeit	31 (8,4)	13 (7,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	118 (32,1)	25 (14,4)
Haematurie	13 (3,5)	0 (0)
Proteinurie	94 (25,5)	16 (9,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (5,2)	3 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	139 (37,8)	48 (27,6)
Husten	42 (11,4)	15 (8,6)
Dysphonie	30 (8,2)	11 (6,3)
Dyspnoe	29 (7,9)	7 (4,0)
Epistaxis	35 (9,5)	8 (4,6)
Schmerzen im Oropharynx	10 (2,7)	4 (2,3)
Rhinorrhoe	10 (2,7)	3 (1,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	138 (37,5)	119 (68,4)
Alopezie	4 (1,1)	24 (13,8)
Trockene Haut	14 (3,8)	4 (2,3)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	4 (1,1)	84 (48,3)
Pruritus	74 (20,1)	15 (8,6)
Ausschlag	48 (13,0)	30 (17,2)
Gefaesserkrankungen	130 (35,3)	43 (24,7)
Hypertonie	122 (33,2)	38 (21,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), – RCT, direkter Vergleich:  
 Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
<b>IMbrave150</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	236 (64,1)	104 (59,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (5,7)	7 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (17,7)	29 (16,7)
Diarrhoe	9 (2,4)	9 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (4,9)	15 (8,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	26 (7,1)	12 (6,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (7,9)	6 (3,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (4,1)	2 (1,1)
Untersuchungen	79 (21,5)	33 (19,0)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (3,5)	4 (2,3)
Aspartataminotransferase erhöht	26 (7,1)	10 (5,7)
Bilirubin im Blut erhöht	12 (3,3)	10 (5,7)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (3,5)	2 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (9,5)	21 (12,1)
Hyponatriämie	11 (3,0)	3 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (5,4)	7 (4,0)
Proteinurie	15 (4,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (4,1)	7 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,1)	23 (13,2)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	0 (0)	15 (8,6)
Gefäßerkrankungen	61 (16,6)	21 (12,1)
Hypertonie	58 (15,8)	19 (10,9)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
<b>IMbrave150</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	146 (39,7)	52 (29,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (16,6)	18 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (3,3)	5 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (6,0)	9 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (7,1)	3 (1,7)
Untersuchungen	11 (3,0)	4 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (3,3)	4 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,7)	7 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (4,1)	7 (4,0)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Bevacizumab N = 368	Sorafenib N = 174
<b>IMbrave150</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	62 (16,8)	19 (10,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (6,3)	2 (1,1)
Aszites	2 (0,5)	0 (0)
Kolitis	2 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinalblutung	3 (0,8)	0 (0)
Oesophagusblutung	2 (0,5)	0 (0)
Oesophagusvarizen mit Blutung	4 (1,1)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	3 (0,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	2 (1,1)
Autoimmune Hepatitis	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,8)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,8)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (0,8)	0 (0)
Untersuchungen	7 (1,9)	2 (1,1)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,8)	1 (0,6)
Transaminasen erhöht	2 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	3 (1,7)
Hirnblutung	0 (0)	2 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,6)	1 (0,6)
Proteinurie	4 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	4 (2,3)
Gefaesserkrankungen	5 (1,4)	0 (0)
Varizenblutung	2 (0,5)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 2$ Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Anhang C Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung)**

Tabelle 28: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib		Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>IMbrave150</b>					
<b>Morbidität</b>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>a</sup>					
≥ 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; 0,72]; < 0,001 <sup>b</sup>
<p>a. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>b. 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 (&lt; 400 ng / ml / ≥ 400 ng / ml); p-Wert via stratifizierten Log-Rank-Test</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

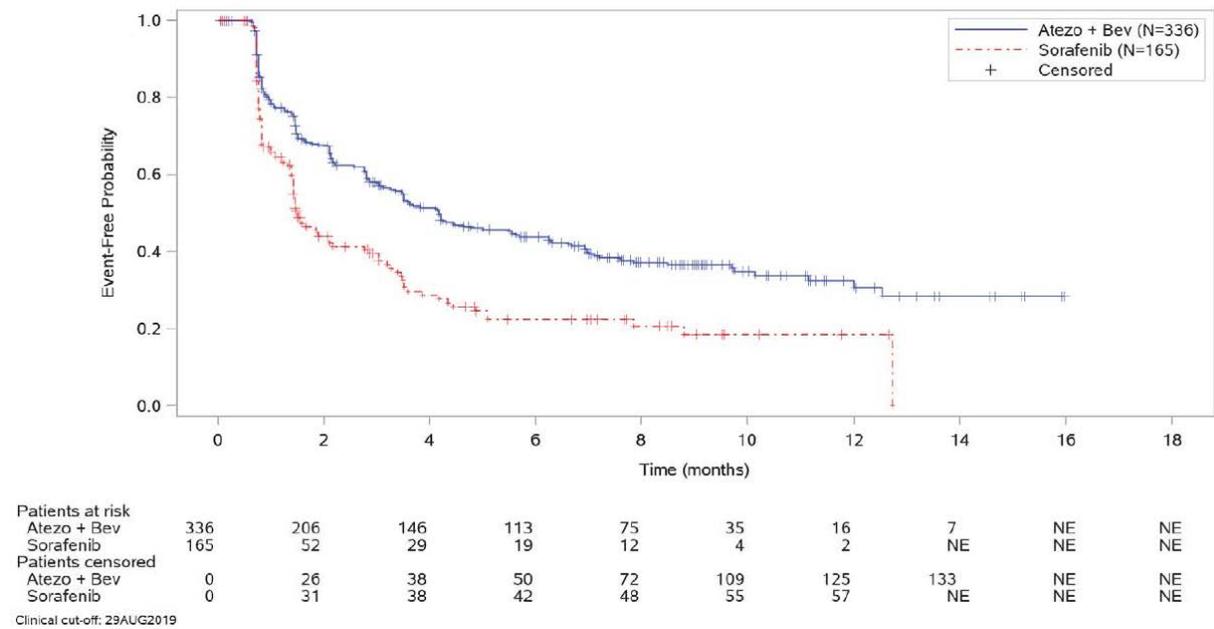


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur 1. Verschlechterung, Datenschnitt 29.08.2019 (Studie IMbrave150, globale Kohorte)

## **Anhang D Eignung der Responseschwellen von 10 Punkten für Auswertungen der EORTC-Module**

Gemäß der Allgemeinen Methoden 6.0 [12] können für die Nutzenbewertung patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt anhand von 30 Items sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen sowie 8 Symptomskalen. Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4, für die beiden Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 bis 7, bewertet. Zur Auswertung werden die Skalen in Werte von 0 bis 100 transformiert.

Die verschiedenen Skalen umfassen jeweils unterschiedlich viele Items. Die Funktionsskalen umfassen die körperliche Funktion (5 Items), die Rollenfunktion (2 Items), die emotionale Funktion (4 Items), die kognitive Funktion (2 Items) und die soziale Funktion (2 Items). Die Skala zum globalen Gesundheitsstatus umfasst 2 Items. Die Symptomskalen umfassen Fatigue (3 Items), Schmerzen (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items), Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (jeweils 1 Item).

Basierend auf der Arbeit von Osoba [36], hat sich zuletzt international eine MID von 10 Punkten für alle Skalen etabliert, die jeweils 10 % der Skalenspannweite entspricht. Vor diesem Hintergrund wurde geprüft, ob basierend auf der Konstruktion und Itemanzahl der jeweiligen Skalen, für Auswertungen mit einem Responsekriterium von 10 Punkten gegenüber einer Auswertung mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite der EORTC-Skalen (entspricht 15 Punkten) Unterschiede in den Ergebnissen entstehen.

Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Spannweiten der rohen Werte und kleinstmöglichen Änderungsschritte der einzelnen Skalen in Abhängigkeit von der Itemanzahl pro Skala. Aus dem kleinstmöglichen Änderungsschritt ergibt sich für jede Skala, ob Auswertungen der beiden Responsekriterien (10 Punkte / 15 Punkte) zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Tabelle 29: Bedeutung der unterschiedlichen Responseschwellen 10 Punkte / 15 Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 Skala (Anzahl Items, Wertebereich) <sup>a</sup>	Spannweite je Skala [rohe Werte] <sup>b</sup>	Anzahl möglicher Änderungsschritte der Skala <sup>c</sup> [n]	Kleinstmöglicher Änderungsschritt auf normierter Skala (0–100) <sup>d</sup> [Punkte]	Tatsächliche Änderung bei Response $\geq 10$ Punkte <sup>e</sup> [Punkte]	Tatsächliche Änderung bei Response $\geq 15$ Punkte <sup>f</sup> [Punkte]
Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (jeweils 1 Item, Wertebereich 1–4)	3	3	33,3	33,3	33,3
Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen (jeweils 2 Items, Wertebereich 1–4)	3	6	16,7	16,7	16,7
Globaler Gesundheitszustand (2 Items, Wertebereich 1–7)	6	12	8,3	16,7	16,7
Fatigue (3 Items, Wertebereich 1–4)	3	9	11,1	11,1	<b>22,2</b>
Emotionale Funktion (4 Items, Wertebereich 1–4)	3	12	8,3	16,7	16,7
Körperliche Funktion (5 Items, Wertebereich 1–4)	3	15	6,7	13,3	<b>20,0</b>
<p>a. Die Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird in der Nutzenbewertung nicht betrachtet.            b. Die Items können jeweils Werte von 1 bis 4 annehmen (bzw. von 1 bis 7 bei den Items der Skala zum globalen Gesundheitszustand). Der rohe Wert der Skala ergibt aus der Summe der Einzelitems geteilt durch die Anzahl der Einzelitems.            c. Die Anzahl möglicher Änderungsschritte der Skala ergibt sich aus der Anzahl der möglichen Änderungsschritte je Item multipliziert mit der Anzahl der Items.            d. Der kleinstmögliche Änderungsschritt auf der normierten Skala ergibt sich aus der Division der Skalenspannweite der normierten Skala (0–100) durch die Anzahl der möglichen Änderungsschritte der Skala.            e. Tatsächliche Änderung auf der Skala bei Anwendung eines Responseschwelle von mindestens 10 Punkten            f. Tatsächliche Änderung auf der Skala bei Anwendung eines Responseschwelle von mindestens 15 Punkten</p>					

Daraus ergibt sich, dass sich lediglich für 2 der insgesamt 14 Skalen des EORTC QLQ-C30 bei Anwendung der beiden Responseschwellen 10 bzw. 15 Punkte in einer Responderanalyse unterschiedliche Anzahlen an Respondern ergeben können, während sie für die übrigen Skalen zu identischen Responderzahlen führen. So bedeutet beispielsweise für die 5 Skalen, die lediglich 1 Item enthalten, die jeweils kleinste mögliche Änderung der Skala eine Änderung um

33,3 Punkte auf der von 0 bis 100 normierten Skala. Dies führt dazu, dass diese Patientinnen und Patienten sowohl in einer Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als auch einer Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten gleichermaßen als Responder in die Analyse eingehen. Die Anzahl der Responder ist damit in beiden Auswertungen identisch. Dies betrifft gleichermaßen die 6 Skalen mit 2 Items (kleinstmöglicher Änderungsschritt 16,7 Punkte) wie auch die Skala mit 4 Items (Änderungsschritt 16,7 Punkte, der kleinstmögliche Schritt von 8,3 Punkten erfüllt keine der beiden Responseschwellen). Lediglich bei den Skalen zu Fatigue (3 Items) und der körperlichen Funktion (5 Items) ergeben sich Unterschiede: Für die 3-Item-Skala entspricht eine Responseschwelle von 10 Punkten einem Änderungsschritt auf einem Item der Skala (11,1 Punkte) während eine Responseschwelle von 15 Punkten 2 Änderungsschritte erfordert (22,2 Punkte). Ähnlich liegen die entsprechenden Werte für die 5-Item-Skala bei 2 Änderungsschritten für die 10 Punkte-Schwelle (13,3 Punkte) und bei 3 Änderungsschritten für die 15-Punkte-Schwelle (20,0 Punkte). Insgesamt ergeben sich daher für 12 (86 %) von 14 Aussagen, die basierend auf Responderanalysen der Skalen des EORTC QLQ-C30 getroffen werden, mit beiden Responseschwellen identische Ergebnisse. Unterschiede können sich lediglich für die 2 genannten Skalen ergeben. Allerdings besteht der Unterschied zwischen den beiden Responseschwellen in nur 1 Schritt auf der jeweiligen Skala. In dieser spezifischen Situation des EORTC wird daher die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die oben gemachte Betrachtung lässt sich auch auf die indikationsspezifischen Zusatzmodule des EORTC übertragen, die ausschließlich in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 zum Einsatz kommen. So umfasst das Zusatzmodul zum hepatozellulären Karzinom (HCC18) insgesamt 8 Skalen, von denen 6 Skalen jeweils 1 bzw. 2 Items enthalten und damit zu beiden Responseschwellen identische Ergebnisse liefern. Lediglich 2 Skalen (Fatigue, 3 Items sowie Ernährung, 5 Items) unterscheiden sich – wie oben dargestellt – bei Anwendung der beiden Responseschwellen um einen Änderungsschritt auf der Skala.

Insgesamt sind damit mehr als 70 % der getroffenen Aussagen identisch und bei den abweichenden Skalen bedeutet der Unterschied in keinem Fall mehr als 1 Änderungsschritt auf der Skala. Damit gilt auch für die gemeinsame Anwendung des EORTC QLQ-C30 mit dem HCC18, dass die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Diese Betrachtung lässt sich auch auf die Mehrzahl der indikationsspezifischen Zusatzmodule des EORTC übertragen, die ausschließlich in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 zum Einsatz kommen. Für Module, die die oben genannten Kriterien (70 % der getroffenen Aussagen identisch, Unterschied maximal 1 Änderungsschritt auf der Skala) nicht erfüllen, sind ausschließlich Analysen unter Berücksichtigung der Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die Nutzenbewertung verwertbar.

## **Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?