

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. März 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Atezolizumab

**(Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom,
Kombination mit Bevacizumab)**

veröffentlicht am 1. März 2021

Vorgangsnummer 2020-12-01-D-603

IQWiG Bericht Nr. 1061

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab (Tecentriq®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur
- 1. Zusammenfassung**

Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab (Tecentriq®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzi-

noms. Es ist das vierte Anwendungsgebiet für Atezolizumab. Atezolizumab ist zugelassen zur systemischen Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Leberzellkarzinom. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine Leberzirrhose oder Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A	Sorafenib oder Lenvatinib	erheblich	Hinweis	virale Ätiologie	erheblich	Hinweis
				nicht-virale Ätiologie	beträchtlich	Anhaltspunkt
Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist IMbrave150, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib bei 501 Patienten.
- Sorafenib oder Lenvatinib sind die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten ohne Leberzirrhose oder einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A. Bei Patienten im Stadium Child-Pugh \geq B sind weitere Parameter therapie relevant, zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes.
- Atezolizumab + Bevacizumab führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- Die weitere Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht ist hypothesengenerierend.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Studienarmen gleich hoch. Die spezifischen Nebenwirkungen der Kombination Atezolizumab + Bevacizumab entsprechen denen der jeweils für die beiden Substanzklassen (Immuncheckpoint-Inhibitor, Antiangiogenese) charakteristischen, unerwünschten Ereignisse.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab + Bevacizumab gegenüber Sorafenib den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Atezolizumab + Bevacizumab ist der neue Standard bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem HCC ohne Leberzirrhose oder einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A.

2. Einleitung

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankungen ist neben dem Staging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden [3].

3. Stand des Wissens

Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führt gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verbesserung von einzelnen Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [5].

Eine Hoffnung – auch beim HCC – sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Monotherapie mit Nivolumab in der Erstlinientherapie oder von Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie führte jeweils zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit, allerdings nicht zu Zulassungen [6, 7]. Der nächste grundlegende Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [8, 9]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination von einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einem antiangiogen wirksamen Arzneimittel, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Llovet, 2008 [4]	Erstlinie Child-Pugh A	Placebo	Sorafenib	602	1 vs 2	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,9 vs 10,7 0,69 p < 0,001
Kudo, 2018 [5]	Erstlinie Child-Pugh A und B	Sorafenib	Lenvatinib	954	12,4 vs 40,6 p < 0,001	3,6 vs 7,3 0,64 p < 0,0001	12,3 vs 13,6 0,92 n. s.
Yau, 2020 [6]	Erstlinie	Sorafenib	Nivolumab	743	7 vs 15	3,8 vs 3,7 n. s.	14,7 vs 16,4 0,85 p = 0,0752
Finn, 2019 [8]	Erstlinie Child-Pugh A	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab	501	11,9 vs 27,3	4,3 vs 6,8	13,2 vs n.e.

					p = 0,0002	0,59 p < 0,0001	0,58 p = 0,0006
[9], 2021					11 vs 30	4,3 vs 6,9 0,65 p < 0,0001	13,4 vs 19,2 0,66 p = 0,0009

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

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

4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Patienten im Stadium Child-Pugh \leq A entsprechen den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften, Standard ist die orale Therapie mit Lenvatinib oder Sorafenib.

Für Patienten im Stadium Child-Pugh \geq B konnte bislang der Zusatznutzen einer onkologischen Therapie durch eine systemische Therapie nicht belegt werden. Daten aus Beobachtungsstudien ergaben für einzelne Substanzen, dass bei Child-Pugh B-Patienten keine vermehrten Nebenwirkungen auftraten. Eine Entscheidung für eine Therapie richtet sich nach dem klinischen Zustand. Einen Evidenz-basierten Standard gibt es für Child-Pugh B nicht. In der klinischen Realität werden bei therapiefähigen Patienten Systemtherapien eingesetzt. Geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus Sicht der Fachgesellschaften eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist IMbrave150, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, inoperablem HCC. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Atezolizumab/Bevacizumab-Arms.

Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 29. August 2019.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem HCC. Er war koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Atezolizumab/Bevacizumab gegenüber Sorafenib signifikant verlängert (HR 0,58). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts aus dem Dossier noch nicht erreicht. In einer späteren Analyse mit einer um 12 Monate längeren Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von

19,2 Monaten im Atezolizumab/Bevacizumab-Arm, entsprechend einer Verlängerung um 5,8 Monaten gegenüber dem Sorafenib-Arm [9].

Ob sich ein Plateau der Überlebenskurve herausbildet, kann bei insgesamt noch kurzer Nachbeobachtungszeit derzeit nicht beurteilt werden.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Atezolizumab etwa verdoppelt (HR 0,59; Median 2,5 Monate). Die Remissionsrate nach RECIST1.1-Kriterien liegt mit etwa 30% signifikant oberhalb der Remissionsrate von Sorafenib.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in IMbrave150 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 und EQ-5D VAS erhoben. Dabei zeigte sich für Atezolizumab eine Überlegenheit gegenüber Sorafenib bei Ikterus, abdominelle Schwellung, Fatigue und Schmerz.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Atezolizumab mit **56,5%** etwa gleich häufig wie unter Sorafenib mit **55,1%** auf. Die Rate subjektiv belastender Nebenwirkungen ist unter Sorafenib höher, siehe Tabelle 3. Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate lag bei **15,5%** vs **10,3%**.

Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Atezolizumab und Sorafenib (CTCAE Grad 3/4)

Nebenwirkung (alle Grade)	Atezolizumab (%)	Sorafenib (%)
Hypertonie	15	12
Diarrhoe	2	5
Appetitlosigkeit	1	4
Asthenie	0	3
Palmoplantare Erythrodyästhesie	0	8

Die Dauer der Nachbeobachtungszeit war in den beiden Studienarmen etwa gleich lang (**8,6** vs **8,1** Monate).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Parameter des progressionsfreien Überlebens wird von der hauseigenen Methodik weiterhin nicht erfasst. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

Der Vorschlag einer weiteren Subgruppenbildung ist methodisch getriggert. Die zusätzlich vorgeschlagenen Subgruppen sind:

- virale Genese Hepatitis B, Hepatitis C,

- nicht-virale Genese Alkohol, andere toxische Ursache, unbekannte Ursache

Allerdings sind diese Subgruppen in sich biologisch und klinisch sehr inhomogen. Da die Zulassungsstudie nicht auf diese Subgruppenanalysen gepowert war, halten wir den Vorschlag aus dem IQWiG-Bericht für hypothesenbildend, aber nicht für Therapie-bestimmend. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass die Gruppe der Patienten nicht-viraler Genese lediglich eine Gruppe von 53 Patienten umfasst. Auffallend ist dabei, dass diese 53 Patienten unter einer Behandlung mit Sorafenib ein Gesamtüberleben von 18,1 Monaten aufwiesen, verglichen mit 12,4 Monaten für 74 Patienten mit Hepatitis B und 12,6 Monaten für 36 Patienten mit Hepatitis C. Die vorgeschlagene Subgruppenbildung des IQWiG erscheint wenig zielführend.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab + Bevacizumab 5

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der Malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Bisheriger Standard war die Monotherapie mit einem TKI. Zugelassen sind Sorafenib und Lenvatinib. Beide TKI sind mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Lenvatinib keinen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgelegt.

Alternative Wirkprinzipien für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten HCC sind antiangiogenetisch wirksame Antikörper und Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aus der Substanzklasse der antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel sind Ramucirumab, Cabozantinib und Regorafenib zugelassen. Hinweise auf Wirksamkeit bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren begründeten die Durchführung großer randomisierter Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie. Nivolumab führte nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median plus 1,7 Monate; HR 0,85; p=0,075). Diese lag jedoch oberhalb der präspezifizierten Signifikanzgrenze [7].

In Zusammenschau dieser Daten ist die deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit durch Kombination der antiangiogenetisch wirksamen Antikörper und Immuncheckpoint-Inhibitoren durch Atezolizumab + Bevacizumab sehr plausibel. Der beobachtete Effekt des verbesserten Gesamtüberlebens wird ev. durch die Tatsache, dass 19% der Patienten im Sorafenib-Arm nachträglich noch mit Immuntherapie behandelt worden sind sogar unterschätzt.

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Studienarmen hoch bei allerdings deutlich längerer Behandlungsdauer im experimentellen Arm. Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist die arterielle Hypertonie, bedingt durch die antiangiogen wirksamen Substanzen Bevacizumab und Sorafenib. Die Rate schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen ist niedrig, bedarf aber wegen der schweren Verläufe einer spezifischen Expertise und eines differenzierten Nebenwirkungsmanagements.

In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Atezolizumab den höchsten Wert.

Die Kombination Atezolizumab + Bevacizumab ist der neue Standard in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne Kontraindikationen gegen eine der beiden Wirksubstanzen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0530L
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Yau T, Park JW, Finn RS et al.: CheckMate 459: a randomized, multicenter phase 3 study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as firstline (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol 30: Suppl 5: v874v875 (abstract), 2019. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/CheckMate-459-A-Randomized-Multi-Center-Phase-3-Study-of-Nivolumab-NIVO-vs-Sorafenib-SOR-as-First-Line-1L-Treatment-in-Patients-pts-With-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma-aHCC>
7. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al.: Pembrolizumab as second line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE240: a randomized, double blind, phase III trial. J Clin Oncol 38: 193-202, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307)
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745)
9. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO GI Cancer, Abstract 267, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische

Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. Frank Lammert
Präsident

Prof. Dr. Britta Siegmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand