

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

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

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

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

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

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

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

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