

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das 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 29.09.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin) aus.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da der pU auch keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich identifizieren konnte, präsentiert er stattdessen einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien.

Für den Vergleich identifiziert der pU 6 Studien, aus denen er jeweils einen Arm für die Nutzenbewertung heranzieht. Der pU verwendet zu Atezolizumab die Kohorte 1 der Studie IMvigor210 und vergleicht diese mit den 1-armigen, prospektiven Studien Bamias 2007, Bellmunt 2001, Carles 2000 und Linardou 2004 sowie 1 Arm aus der RCT De Santis 2012.

Retrospektive klinische Studien schloss der pU bei seiner Suche nach Studien zur Erstlinientherapie mit Carboplatin + Gemcitabin aus.

Alle Studien betrachten Patientinnen und Patienten, für die entsprechend den Einschlusskriterien der Studien eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist. Eine Nichteignung für Cisplatin wurde anhand des Vorliegens mindestens eines der folgenden Kriterien nach Galsky 2011 festgestellt: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)  $\geq 2$  oder Karnofsky-Index 60 bis 70 %, reduzierte Nierenfunktion, Hörverlust (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 2$ ) periphere Neuropathie (CTCAE-Grad  $\geq 2$ ) oder Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse III). Auch Publikationen, in denen die Autoren die Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine cisplatinbasierte Chemotherapie definiert hatten, konnten eingeschlossen werden.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Datenlage***

#### *Keine ausreichend großen Unterschiede zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin beim Gesamtüberleben*

Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien, ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Die Effektgrößen, die der pU zum Gesamtüberleben zeigt, ist jedoch nicht ausreichend groß, als dass er nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könnte. Eine Aussage zum Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich.

#### *Unvollständige Daten und keine ausreichend großen Unterschiede zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin bei den UE-Gesamtraten*

Im Dossier des pU liegen lediglich für die Studie IMvigor210 Gesamtraten zu UE, schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor. In den Vergleichsstudien wurden diese Endpunkte nicht berichtet. Die Gesamtraten der UE, die zum Abbruch der Therapie führten, werden nur in 2 der 5 Vergleichsstudien berichtet. Der pU leitet basierend auf diesen Daten einen geringen Zusatznutzen von Atezolizumab beim Endpunkt Abbruch wegen UE ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht ausreichend groß, als dass er nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könnte. Die Daten zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen sind somit insgesamt nicht geeignet eine Aussage über einen Zusatznutzen von Atezolizumab zu machen.

#### *Unvollständige Daten zum Vergleich einzelner Endpunkte zu spezifischen UE*

Die vom pU vorgelegten Daten zeigen einen geringeren Schaden von Atezolizumab bei einzelnen spezifischen UE-Endpunkten mit einer Effektgröße, die nicht allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann. Die Auswahl der UE im vorliegenden Vergleich ist

aber beschränkt auf die UE, die mindestens in einer der Vergleichsstudien, welche ausschließlich Chemotherapien untersuchten, dargestellt sind. Die vom pU identifizierten hämatologischen Toxizitäten sind charakteristische und häufige Klasseneffekte für Chemotherapeutika wie Carboplatin. Demgegenüber wurden UE, welche charakteristisch sind für Immuntherapeutika wie Atezolizumab, in den Vergleichsstudien nicht berichtet. Der pU beschreibt im Dossier zwar die Daten der Studie IMvigor210 zu UE, die im Zusammenhang mit einer Immuntherapie stehen, stellt sie jedoch nicht in einen Kontext, der eine Einschätzung über das Ausmaß der beobachteten UE in der vorliegenden Indikation erlaubt. Des Weiteren basiert die Operationalisierung immunvermittelter UE in der Studie IMvigor210 auf einer Liste präspezifizierter UE und ist daher ungeeignet, alle immunvermittelten UE der Studie IMvigor210 zu erfassen.

Die Daten sowie die Betrachtung des pU zu den spezifischen Nebenwirkungen sind daher unvollständig und erlauben keinen umfassenden Vergleich der Nebenwirkungen von Atezolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin.

#### ***Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der pU wählt Carboplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie, da nach seiner Auffassung unter Anlegung rationaler Entscheidungskriterien und aktueller Leitlinienempfehlungen diese Therapie regelhaft der Maßgabe des Arztes entspreche.

Diese Einschätzung wird nicht für alle Patientinnen und Patienten geteilt. Die deutsche S3-Leitlinie stellt explizit fest, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist, aufgrund der Heterogenität dieser Patientengruppe keine Standardtherapie existiert. Die Leitlinie empfiehlt – obwohl nicht für diese Indikation zugelassen – für Patientinnen und Patienten, mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eine Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder darüber können entsprechend der Leitlinie mit einer Monochemotherapie behandelt werden. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (ECOG-PS  $\geq 2$  und reduzierte Nierenfunktion oder Bajorin-Risikogruppe 2) profitieren nur wenig von einer carboplatinbasierten Kombinationstherapie. Dazu ist anzumerken, dass die vom pU zur Hauptanalyse eingeschlossenen Studien einen jeweils relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  oder Karnofsky-Index  $\leq 70$  % (19–68 %) zeigen. Des Weiteren verwendeten alle Studien eine reduzierte Nierenfunktion als ein Kriterium für eine Nichteignung für eine cisplatinhaltige Therapie. Es ist daher unklar, inwieweit Cisplatin + Gemcitabin für alle betrachteten Patientinnen und Patienten der Maßgabe des Arztes entspricht. Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin + Gemcitabin führt deswegen dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist.

### Zusammenfassung

Zusammengenommen erlaubt die unvollständige Datenlage keinen sachgerechten Vergleich zwischen Atezolizumab und Carboplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus können Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme unterschiedlicher Studien aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte gemacht werden. Solche Effekte liegen für die relevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtraten zu UE, SUE, Abbruch wegen UE sowie schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) UE nicht vor.

Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin + Gemcitabin führt dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist

Insgesamt liegen somit für die Bewertung von Atezolizumab bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie ungeeignet ist, keine verwertbaren Daten vor.

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

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

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

Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist (Erstlinientherapie)	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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