

## 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit aktivierenden Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder mit anaplastischer Lymphomkinase-positivem (ALK-positivem) Tumor sollten vor der Therapie mit Atezolizumab auch eine zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Atezolizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atezolizumab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist <sup>c</sup>	<b>Docetaxel</b> , Pemetrexed <sup>d</sup> oder Nivolumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	Best supportive Care <sup>e</sup>

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.  
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: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben  
d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie  
e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität  
ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Fragestellung 1 wählt er aus den in Tabelle 2 dargestellten Optionen Docetaxel 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 (RCT) herangezogen.

### **Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist**

#### ***Studienpool***

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den RCTs OAK und POPLAR und weicht von dem Studienpool des pU ab. Der pU hatte die Studie POPLAR ebenfalls identifiziert, aber nicht in den Studienpool aufgenommen.

Bei beiden Studien (OAK und POPLAR) handelt es sich um offene randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel. Der pU schließt die Studie POPLAR wegen nicht zugelassener Formulierung von Atezolizumab aus. Die Dosierung und Anwendung erfolgt in der POPLAR-Studie jedoch wie in der Fachinformation beschrieben und die Formulierungen der beiden Studien unterscheiden sich nicht durch die Art der Bestandteile. Der Studienpool des pU ist daher unvollständig.

#### ***Konsequenzen aus dem unvollständigen Studienpool des pU***

Die Studie POPLAR hat deutlich weniger Patienten als die vom pU berücksichtigte Studie OAK eingeschlossen. Sie umfasst 19 % der für die Fragestellung 1 relevanten Patientinnen und Patienten. Den größten Teil der Evidenz hat der pU daher mit der Studie OAK in seinem Dossier vorgelegt.

Für die Studie POPLAR liegen nur unvollständige Unterlagen in Modul 5 des Dossiers vor. Es fehlen insbesondere zeitadjustierte Analysen sowie Berechnungen von Metaanalysen für die Studien OAK und POPLAR.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Bericht auf den Ergebnissen der Studie OAK, die mit 81 % den deutlich größeren Anteil der für die Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten umfasst. Sofern vorliegend werden Ergebnisse aus der POPLAR-Studie für einzelne Endpunkte qualitativ betrachtet, um einschätzen zu können, ob diese die Ergebnisse aus der OAK-Studie grundsätzlich infrage stellen.

#### ***Charakteristika der Studien OAK und POPLAR***

Bei den Studien OAK und POPLAR handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studien zum Vergleich von Atezolizumab mit Docetaxel. In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (maximal 2 Therapielinien einer zytotoxischen Chemotherapie) für fortgeschrittene Erkrankung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und damit ein guter Allgemeinzustand der Teilnehmenden.

In der Studie OAK wurden insgesamt 1225 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 613 in den Atezolizumab-Arm und 612 in den Docetaxel-Arm. In der Studie POPLAR wurden 287 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 144 Patientinnen und Patienten in den Atezolizumab-Arm und 143 Patientinnen und Patienten in den Docetaxel-Arm. Atezolizumab und Docetaxel wurden in beiden Studien zulassungskonform eingesetzt. Primärer Endpunkt der Studien OAK und POPLAR war jeweils das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die Studie OAK.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie OAK als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie OAK ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status (TC3 oder IC3 gegenüber TC0/1/2 und IC0/1/2) vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber Docetaxel, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

#### ***Morbidität***

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben, allerdings nur bis zum Therapieende (in der Regel bedingt durch die Progression der Erkrankung). Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

- Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Alopezie

Für die Endpunkte Bluthusten, Schmerzen (Brust), Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel.

Aufgrund der Größe des Effektes und der Anzahl an beobachteten Ereignissen für den Endpunkt Alopezie wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel, für die übrigen 5 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab.

- Diarrhö, Appetitverlust

Für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Für beide Endpunkte liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich für Patientinnen und Patienten sowohl mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) als auch mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Die Effektmodifikation schlägt sich in einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nieder.

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben, allerdings nur bis zum Therapieende (zuzüglich 30 Tage, in der Regel bedingt durch die Progression der Erkrankung). Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für keine der Skalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit gibt es für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Für Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TC3 oder IC3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel; ein geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (TC0/1/2 und IC0/1/2) nicht belegt.

- schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Atezolizumab. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

▪ spezifische UE

▫ immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Aufgrund der Größe des Effektes und der Anzahl an beobachteten Ereignissen wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

▫ weitere spezifische UE

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte Alopezie, Pneumonie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, febrile Neutropenie und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Aufgrund der Größe und der Anzahl an beobachteten Ereignissen für die UE-Endpunkte Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (einschließlich der darunter erfassten febrilen Neutropenien), wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte jeweils auf einen Hinweis heraufgestuft. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel, für die übrigen 2 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Atezolizumab.

Für die spezifischen UE-Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Atezolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

*Abschätzung des Einflusses der POPLAR-Studie auf das Ergebnis der Nutzenbewertung*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich ausschließen, dass der in der OAK-Studie gefundene Vorteil von Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) durch die Daten aus der POPLAR-Studie infrage gestellt wird. Vielmehr bestätigen die Daten die in der Studie OAK beobachteten Effekte und deren Ausmaß.

Aus den vorliegenden naiven Häufigkeiten zu SUE, schweren UE und Abbrüchen wegen UE lassen sich keine Indizien finden, die die gefundenen Effekte grundsätzlich infrage stellen würden, die Größe der Effekte ist jedoch mangels zeitadjustierter Analysen unklar.

**Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist**

Für die Fragestellung 2 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Atezolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist***

Die Ergebnisse zeigen für mehrere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen eine Effektmodifikation durch den PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird daher im Folgenden getrennt nach PD-L1-Status abgeleitet.

#### *Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3)*

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status (TC3 oder IC3) überwiegend positive Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich im Bereich der Symptomatik für mehrere Endpunkte Anhaltspunkte bzw. einen Hinweis auf einen geringen oder beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch im Bereich der Nebenwirkungen überwiegen die positiven Effekte. Unter anderem zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ] insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes. Bei den spezifischen UE gibt es sowohl positive (u. a. febrile Neutropenien) als auch negative Effekte (u. a. immunvermittelte schwere UE) von teilweise erheblichem Ausmaß. In der Gesamtschau stellen die negativen Effekte aufgrund der Vielzahl und der Größe der positiven Effekte, die sich über mehrere Kategorien erstrecken, weder den Zusatznutzen generell noch das Ausmaß des Zusatznutzens infrage. Auf Basis der Ergebnisse der OAK-Studie lässt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Atezolizumab ableiten.

#### *Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 oder IC0/1/2)*

In der Gesamtschau ergeben sich auch für Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2) positive und negative Effekte für Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Für die Patientengruppe mit niedrigem PD-L1-Status zeigen sich zwar ebenfalls überwiegend positive Effekte. Allerdings gibt es zum einen keinen Nachweis für einen Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben. Zum anderen sind die Effekte in den Kategorien Symptome und UE entweder nicht sichtbar (z. B. bei SUE) oder geringer ausgeprägt (z. B. Diarrhö). Angesichts der fehlenden Daten der POPLAR-Studie wird damit der Zusatznutzen zwar nicht grundsätzlich infrage gestellt, er ist jedoch in der vorliegenden Datensituation für die Patientengruppe mit niedrigem PD-L1-Status nicht quantifizierbar.

Für die Patientinnen und Patienten mit niedrigem PD-L1-Status (TC0/1/2 und IC0/1/2) leitet sich daher insgesamt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ab.

***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber BSC bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit gibt es für diese Patientinnen und Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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



Tabelle 3: Atezolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist <sup>c</sup>	<b>Docetaxel</b> , Pemetrexed <sup>d</sup> oder Nivolumab	Patientinnen und Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hohem PD-L1-Status (TC 3 oder IC3): Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</li> <li>▪ niedrigem PD-L1-Status (TC 0/1/2 und IC0/1/2): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> </ul>
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	Best supportive Care <sup>e</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL1, UIC2), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

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: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben

d: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

e: eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IC: Immunzelle; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TC: Tumorzelle

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